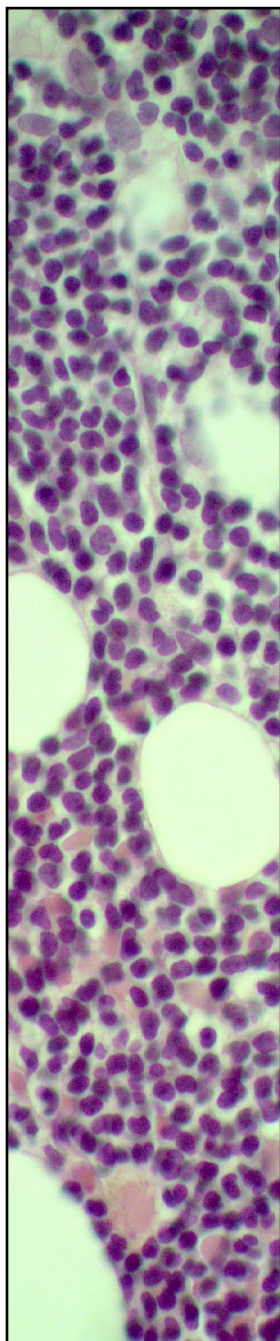


Hematologia

ISSN 2720-2240

Edukacja

rok 2021, tom 1, numer 1



PRACA POGLĄDOWA

Eltrombopag w terapii chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną

Eltrombopag in the treatment of patients with primary immune thrombocytopenia
Krzysztof Chojnowski, Magdalena Łętowska, Andrzej Mital i wsp.

Jaki wpływ wywarło wprowadzenie biorównoważnego rytuksymabu na codzienną praktykę hematologiczną? Doświadczenia krajów Unii Europejskiej

How biosimilar rituximab influenced everyday clinical practice in hematology? European Union countries experience
Iwona Hus

OPISY PRZYPADKÓW

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania terapii icksazomib–lenalidomid–deksametazon w leczeniu nawrotowego/opornego szpiczaka plazmocytozowego wysokiego ryzyka cytogenetycznego — wyniki badania obserwacyjnego Polskiej Grupy Szpiczakowej

Effectiveness and safety of ixazomib–lenalidomide–dexamethasone in high-cytogenetic-risk relapsed/refractory multiple myeloma — results of the Polish Myeloma Group observational study
Marek Hus, Aneta Szudy-Szczyrek, Michał Mielnik i wsp.

Nowotwór z blastycznych plazmocytozoidnych komórek dendrytycznych (BPDCN) — wyzwanie diagnostyczne i terapeutyczne

Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm (BPDCN) — diagnostic and therapeutic challenge
Jarosław Wajs, Małgorzata Lewandowska, Przemysław Kluge i wsp.

Pacjent w trakcie monoterapii wenetoklaksem po ponad 10 liniach leczenia CLL

Patient on venetoclax monotherapy after more than 10 lines of CLL treatment
Ryszard Wichary, Grzegorz Helbig

PYTANIA TESTOWE

VIRTUAL MEETING



Nowotwory układu limfoidalnego

State of the art 2021

17 grudnia 2021 roku

Przewodniczący Komitetu Naukowego:

prof. dr hab. n. med. Jan Walewski
prof. dr hab. n. med. Tadeusz Robak

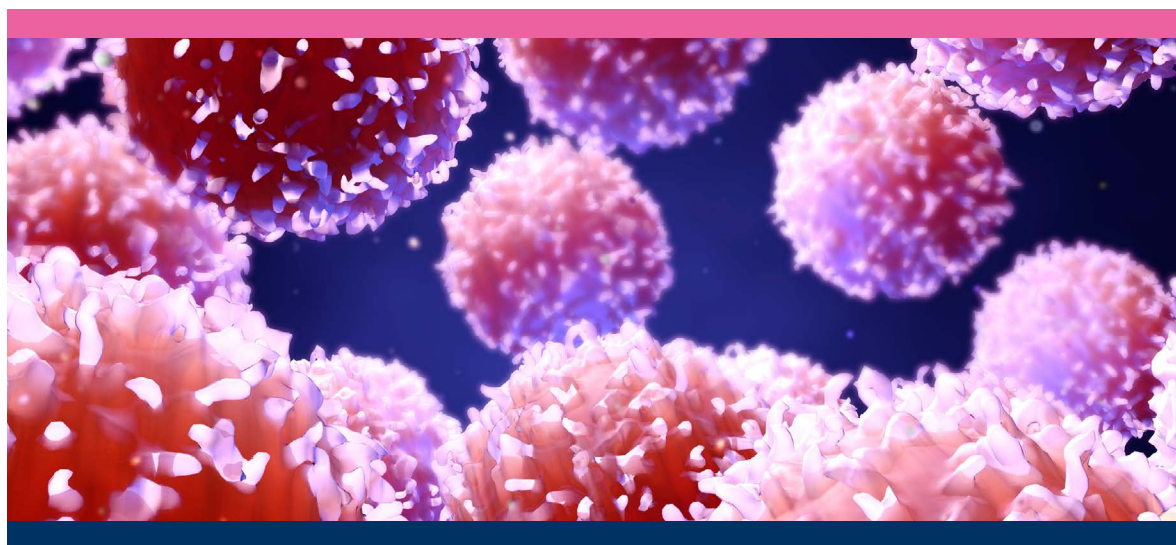
ORGANIZATOR



PATRONAT MEDIALNY

tvmed

PARTNER



Szczegółowe informacje oraz bezpłatna rejestracja na stronie internetowej:

www.nowotworylimfo.viamedica.pl

Virtual Meeting jest skierowany tylko do osób uprawnionych do wystawiania recept lub osób prowadzących obrót produktami leczniczymi — podstawa prawna: Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (t. j. Dz.U. z 2019 r. poz. 499).



20-6125.001.002

Hematologia

ISSN 2720-2240

Edukacja

www.journals.viamedica.pl/hematologia_educacja

Redaktor Naczelna

Iwona Hus, Warszawa

Zastępca Redaktor Naczelnej

Agnieszka Szymczyk, Lublin

Redaktorzy Działów

Choroby układu krwiotwórczego

Joanna Góra-Tybor, Warszawa

Agnieszka Wierzbowska, Łódź

Choroby układu chłonnego

Krzysztof Jamrozik, Warszawa

Ewa Lech-Marańda, Warszawa

Tomasz Wróbel, Wrocław

Hematologia wieku podeszłego

Anna Czyż, Wrocław

Bożena Katarzyna Budziszewska, Warszawa

Hematopatologia

Monika Prochorec-Sobieszek, Warszawa

Anna Szumera-Ciećkiewicz, Warszawa

Hemostaza

Krzysztof Chojnowski, Łódź

Jerzy Windyga, Warszawa

Laboratoryjna hematologia medyczna

Przemysław Juszczynski, Warszawa

Krzysztof Lewandowski, Poznań

Transplantologia

Sebastian Giebel, Gliwice

Lidia Gil, Poznań

Kazimierz Hałaburda, Warszawa

Hematologiczna opieka pielęgniarstwa

Małgorzata Hemperek, Lublin

Barbara Włodarczyk, Warszawa

Sekretarz Redakcji

Agnieszka Szymczyk, Lublin

Redaktor prowadząca

Joanna Gajkowska, Gdańsk

Rada Naukowa

Iwona Auer-Grzesiak, Calgary

Łukasz Bołkun, Białystok

Peter Boyle, Lyon

Aleksandra Butrym, Wrocław

Andrzej Deptała, Warszawa

Monika Długosz-Danecka, Kraków

Jadwiga Dwilewicz-Trojaczek, Warszawa

Dominik Dydfeld, Poznań

Randy Gascoyne, Vancouver

Krzysztof Giannopoulos, Lublin

Eliza Głodkowska-Mrówka, Warszawa

Piotr Grabarczyk, Warszawa

Aleksandro Gringeri, Milan

Sebastian Grosicki, Chorzów

Norbert Grząśko, Lublin

Andrzej Hellmann, Gdańsk

Andreas Hochhaus, Jena

Jerzy Hołowiecki, Gliwice

Marek Hus, Lublin

Wiesław Wiktor Jędrzejczak, Warszawa

Magdalena Łętowska, Warszawa

Bogusław Machaliński, Szczecin

Mauricette Michallet, Lyon

Johannes Oldenburg, Bonn

Piotr Paluszkiwicz, Warszawa

Monika Podhorecka, Lublin

Maria Podolak-Dawidziak, Wrocław

Bartosz Puła, Warszawa

Tadeusz Robak, Łódź

Jacek Roliński, Lublin

Tomasz Rozmysłowicz, Philadelphia

Joanna Rupa-Matysek, Poznań

Tomasz Sacha, Kraków

Gilles Salles, Lyon

Beata Stella-Hołowiecka, Katowice

Bożena Sokołowska, Lublin

Małgorzata Sokołowska-Wojdyło, Gdańsk

Tomasz Stokłosa, Warszawa

Tomasz Szczepański, Zabrze

Sebastian Szmit, Warszawa

Adam Torbicki, Warszawa

Jacek Treliński, Łódź

Marinus van Oers, Amsterdam

Marzena Wątek, Warszawa

Dariusz Wołowicz, Wrocław

Jan Maciej Zaucha, Gdańsk

Opinie prezentowane w artykułach nie muszą być zgodne z opiniami Redakcji

Hematologia — Edukacja (ISSN 2720-2240) jest czasopismem wydawanym

4 razy w roku przez VM Media sp. z o.o. VM Group sp. k.

ul. Świętokrzyska 73, 80-180 Gdańsk

tel.: 58 320 94 94, faks: 58 320 94 60

e-mail: redakcja@viamedica.pl, dsku2@viamedica.pl

<http://www.viamedica.pl>



Adres Redakcji:

Instytut Hematologii i Transfuzjologii

Dział Nauki

ul. Indiry Gandhi 14, 02-776 Warszawa

tel.: 22 34 96 233, tel./faks: 22 34 96 237

e-mail: iwonach.hus@gmail.com

Prenumerata: Cena rocznej prenumeraty elektronicznej na 2022 rok dla odbiorców indywidualnych wynosi 90 zł, a dla instytucji 180 zł. Wydawnictwo przyjmuje już zgłoszenia na rok 2022; wersja drukowana na 2022 rok będzie możliwa do zamówienia do końca stycznia 2022 roku, a po tym terminie w sprzedaży pozostanie wyłącznie prenumerata on-line. Tel. 58 320 94 53, e-mail: prenumerata@viamedica.pl

VM Media sp. z o.o. VM Group sp. k.

Bank BGŻ BNP Paribas S.A.

24 1600 1303 0004 1007 1035 9150

Zamówienia drogą elektroniczną: www.journals.viamedica.pl/hematologia_educacja

Reklamy: należy się kontaktować z wydawnictwem Via Medica

tel.: 58 326 94 94; dsku2@viamedica.pl

Redakcja nie ponosi odpowiedzialności za treść reklam.

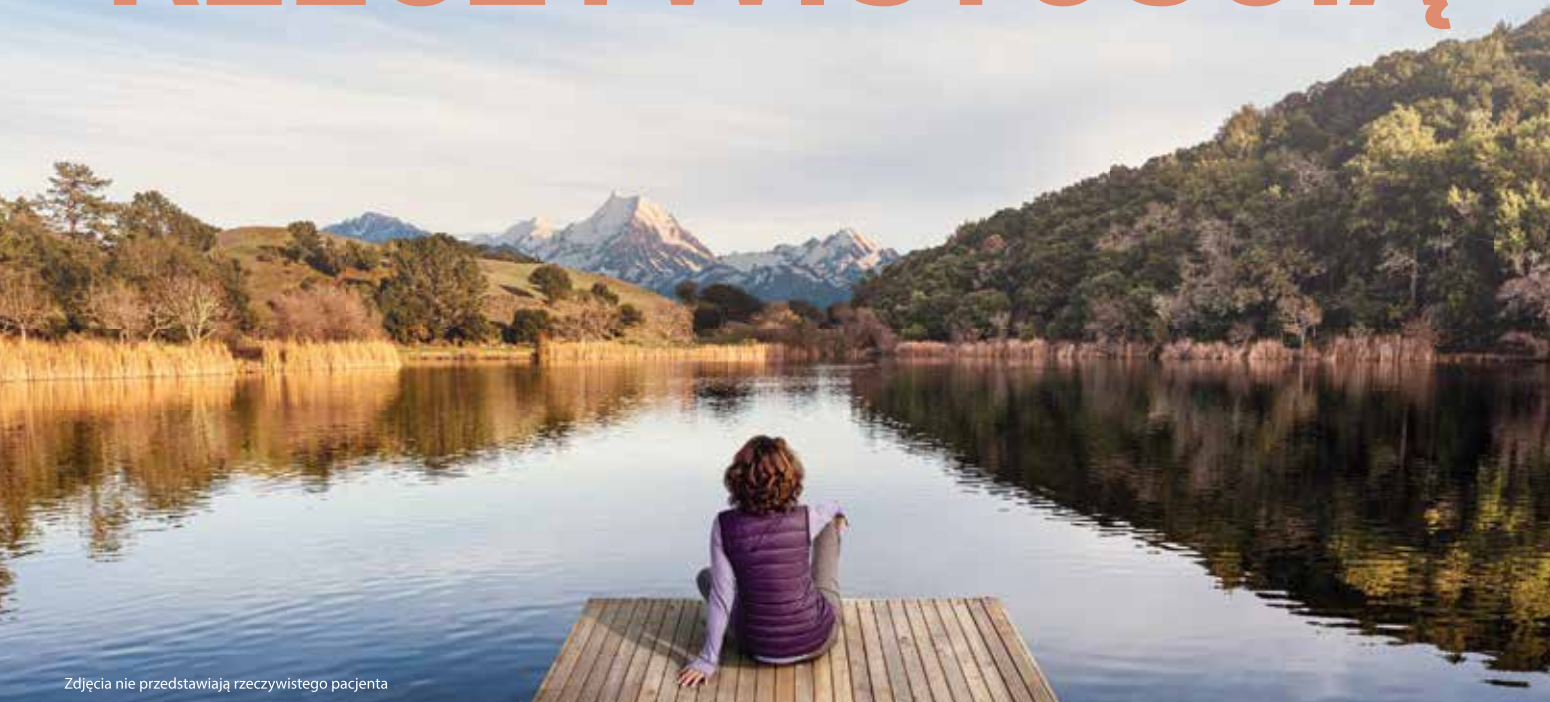
Wszelkie prawa zastrzeżone, włącznie z tłumaczeniem na języki obce. Żaden fragment tego czasopisma zarówno tekstu, jak i grafiki nie może być wykorzystywany w jakiegokolwiek formie. W szczególności zabronione jest dokonywanie reprodukcji oraz przekładanie na język mechaniczny lub elektroniczny, a także utrwalanie w jakiegokolwiek postaci, przechowywanie w jakimkolwiek układzie pamięci oraz transmitowanie, czy to w formie elektronicznej, mechanicznej czy za pomocą fotokopii, mikrofilmu, nagrań, skanów bądź w jakiegokolwiek inny sposób, bez wcześniejszej pisemnej zgody wydawcy. Prawa wydawcy podlegają ochronie przez krajowe prawo autorskie oraz konwencje międzynarodowe, a ich naruszenie jest ścigane pod sankcją karną.

Nota prawna: https://journals.viamedica.pl/hematologia_educacja/about/legalNote



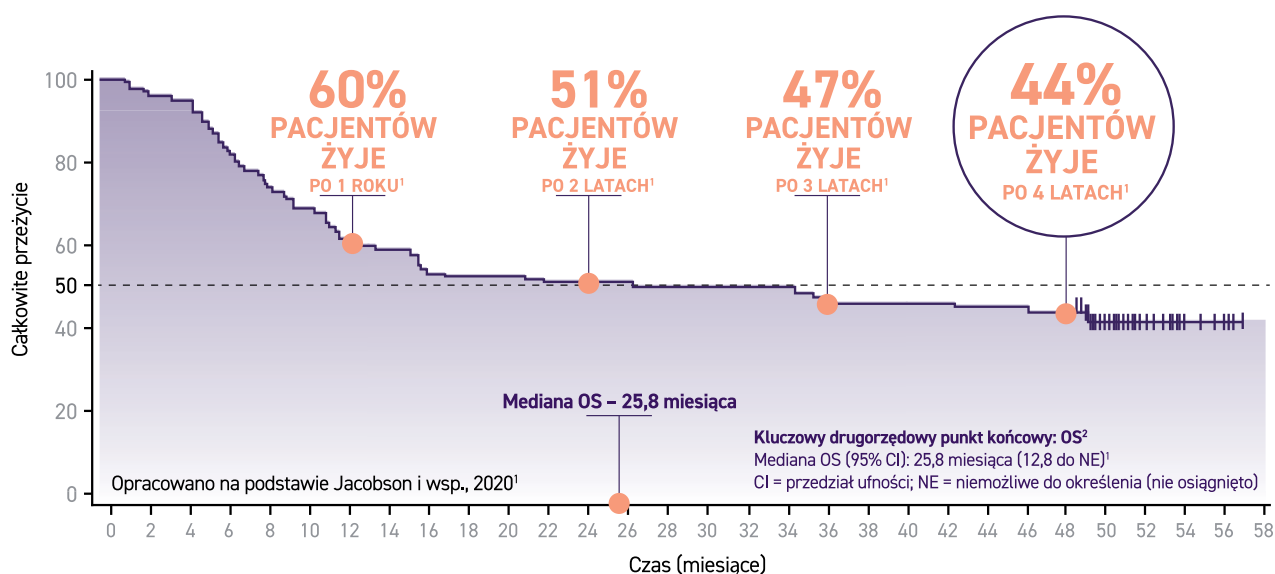
4 LATA TEMU TAKIE PRZEŻYCIA BYŁY MARZENIEM

**DZIŚ SĄ
RZECZYWISTOŚCIĄ**



Zdjęcia nie przedstawiają rzeczywistego pacjenta

4-LETNIE CAŁKOWITE PRZEŻYCIE (OS) WYNIOSŁO 44%¹
w badaniu rejestracyjnym Zuma-1



Pacjenci narażeni	101	97	93	80	74	69	61	60	54	53	53	51	51	50	50	50	50	50	50	47	47	47	46	46	45	44	28	16	6	1	0
(Pacjenci odcięci)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(15)	(27)	(37)	(42)	(43)

* Wartości szacunkowe wg Kaplana-Meiera dla 3-letniego i 4-letniego wskaźnika OS wyniosły, odpowiednio, 47% i 44%.

Piśmiennictwo: 1. Jacobson C et al. Poster presented at: American Society for Hematology Annual Meeting (Virtual), December 5-8, 2020. 2. Locke FL et al. Lancet Oncol 2019; 20(1): 31-42.

Hematologia

ISSN 2720-2240

Edukacja

www.journals.viamedica.pl/hematologia_educacja

2021, tom 1, nr 1

Spis treści

PRACA POGLĄDOWA

- Eltrombopag w terapii chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną — pytania i odpowiedzi 1**
Eltrombopag in the treatment of patients with primary immune thrombocytopenia — questions and answers
Krzysztof Chojnowski, Magdalena Łętowska, Andrzej Mital, Magdalena Maciejewska-Cebulak, Joanna Rupa-Matyssek, Joanna Zdziarska, Michał Witkowski, Jagoda Rytel, Szymon Fornagiel, Justyna Gil, Jerzy Windyga, Agnieszka Szeremet, Michał Matysiak, Maria Podolak-Dawidziak
- Jaki wpływ wywarło wprowadzenie biorównoważnego rytuksymabu na codzienną praktykę hematologiczną? Doświadczenia krajów Unii Europejskiej 19**
How biosimilar rituximab influenced everyday clinical practice in hematology? European Union countries experience
Iwona Hus

OPISY PRZYPADKÓW

- Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania terapii icksazomib–lenalidomid–deksametazon w leczeniu nawrotowego/opornego szpiczaka plazmocytoowego wysokiego ryzyka cytogenetycznego — wyniki badania obserwacyjnego Polskiej Grupy Szpiczakowej 25**
Effectiveness and safety of ixazomib–lenalidomide–dexamethasone in high-cytogenetic-risk relapsed/refractory multiple myeloma — results of the Polish Myeloma Group observational study
Marek Hus, Aneta Szudy-Szczyrek, Michał Mielnik, Paweł Leszek Bernatowicz, Jarosław Piszcz, Agnieszka Druzdz-Sitek, Maria Czyżewska, Maciej Putowski, Krzysztof Giannopoulos
- Nowotwór z blastycznych plazmocytoïdnych komórek dendrytycznych (BPDCN) — wyzwanie diagnostyczne i terapeutyczne 36**
Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm (BPDCN) — diagnostic and therapeutic challenge
Jarosław Wajs, Małgorzata Lewandowska, Przemysław Kluge, Lucyna Drążek, Dorota Jesionek-Kupnicka
- Pacjent z przewlekłą białaczką limfocytową z licznymi powikłaniami po wcześniejszych liniach leczenia i wieloma powikłaniami obecnie w trakcie terapii wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem 42**
A patient with chronic lymphocytic leukemia treated with multiple treatment regimens and multiple complications, currently undergoing therapy with venetoclax in combination with rituximab
Ryszard Wichary, Grzegorz Helbig

- PYTANIA TESTOWE 47**



Szanowni Państwo,

Numer czasopisma „Hematologia — Edukacja”, który oddajemy w Państwa ręce, jest zarazem pierwszym wydawanym równoległe z numerem w języku angielskim „Hematology in Clinical Practice”. Niniejsze wydanie rozpoczynamy od artykułu dotyczącego zastosowania eltrombopagu u chorych na pierwotną małopłytkowość autoimmunologiczną (ITP, primary immune thrombocytopenia). Antagoniści receptora trombopoetyny należą obecnie do podstawowych leków w terapii. Autorzy artykułu opisują mechanizm działania, farmakokinetykę, wskazania rejestracyjne i działania niepożądane eltrombopagu. Odpowiadają również na istotne praktyczne pytania na takie tematy, jak: podawanie leku, monitorowania terapii, modyfikacja dawkowania, czas stosowania, skojarzenie z innymi lekami. Podobny praktyczny aspekt ma praca pogładowa, która dotyczy biopodobnego rytuksymabu szeroko stosowanego obecnie w leczeniu nowotworów układu chłonnego wywodzących się z limfocytów B. W publikacji tej, obok wyników badań rejestracyjnych, zaprezentowano wyniki badań obserwacyjnych ukazujących skuteczność i bezpieczeństwo biopodobnej postaci rytuksymabu w praktyce klinicznej. Dane te są istotne, ponieważ również w Polsce jest to obecnie najczęściej stosowana postać rytuksymabu. Numer zawiera również trzy opisy przypadków. W pierwszej pracy dokonano analizy przypadków chorych na opornego/nawrotowego (R/R, relapsed/refractory) szpiczaka plazmocytozy (MM, multiple myeloma) o wysokim ryzyku cytogenetycznym leczonych według schematu iksazomib, lenalidomid, deksametazon. Iksazomib jest od niedawna refundowany w ramach programu lekowego dla chorych na RRMM, dlatego zachęcam Państwa do zapoznania się z obserwacjami i doświadczeniami Autorów. Druga publikacja to opis rzadkiego i agresywnego nowotworu hematologicznego — nowotworu z blastycznych plazmocytoïdnych komórek dendrytycznych (BPDCN, blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm), który może stanowić problem zarówno diagnostyczny, jak i terapeutyczny. Zważywszy na rzadkość występowania choroby, określenie właściwego rozpoznania wymaga dużego doświadczenia patologa, dotychczas nie ustalono również optymalnej metody leczenia. Znajomość objawów choroby, która zwykle zajmuje skórę, szpik i krew obwodową, może być pomocna we właściwym ukierunkowaniu diagnostyki. Numer zamyka opis przypadku chorego na przewlekłą białaczkę limfocytową po wielu liniach terapii, w tym ibrutinibem, u którego uzyskano całkowitą odpowiedź po leczeniu wenetoklaksem z rytuksymabem.

Zapraszam Państwa do lektury!

prof. dr hab. n. med. Iwona Hus

Redaktor Naczelna



dla lekarzy



dla pacjentów



dla studentów

Ogromna oferta wydawnicza obejmująca pozycje skierowane do lekarzy i pacjentów, książki autorów polskich i zagranicznych z dziedziny medycyny jest dostępna w jednym miejscu — księgarni internetowej IKAMED!



książki



czasopisma



e-booki



**rabaty dla
stałych klientów**



sprzęt medyczny



**książki sprowadzane
na zamówienie**

**Zapraszamy do zapoznania się
z ofertą IKAMED już teraz!**

www.ikamed.pl

Eltrombopag w terapii chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną — pytania i odpowiedzi

Eltrombopag in the treatment of patients with primary immune thrombocytopenia — questions and answers

Krzysztof Chojnowski¹, Magdalena Łętowska², Andrzej Mital³,
 Magdalena Maciejewska-Cebulak⁴, Joanna Rupa-Matysek⁵, Joanna Zdziarska⁶,
 Michał Witkowski⁷, Jagoda Rytel⁸, Szymon Fornagiel⁹, Justyna Gil¹⁰, Jerzy Windyga^{11, 12},
 Agnieszka Szeremet¹³, Michał Matysiak¹⁴, Maria Podolak-Dawidziak¹³

¹Zakład Zaburzeń Hemostazy, Katedra Hematologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

²Zakład Transfuzjologii, Instytut Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie

³Klinika Hematologii i Transplantologii, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne w Gdańsku

⁴Klinika Onkologii i Radioterapii, Gdański Uniwersytet Medyczny

⁵Katedra i Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku,

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

⁶Klinika Hematologii, Szpital Uniwersytecki w Krakowie

⁷Oddział Hematologii z Pododdziałem Chemioterapii, Wojewódzkie Wielospecjalistyczne
 Centrum Onkologii i Traumatologii w Łodzi

⁸Klinika Hematologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, Warszawski Uniwersytet Medyczny

⁹Oddział Hematologiczny, Szpital Specjalistyczny im. Jędrzeja Śniadeckiego w Nowym Sączu

¹⁰Oddział Hematologii, Szpital Specjalistyczny w Brzozowie

¹¹Klinika Zaburzeń Hemostazy i Chorób Wewnętrznych, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Warszawa

¹²Zakład Hemostazy i Chorób Metabolicznych, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Warszawa

¹³Katedra i Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku,

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

¹⁴Katedra i Klinika Onkologii, Hematologii Dziecięcej, Transplantologii Klinicznej i Pediatrii,
 Warszawski Uniwersytet Medyczny

Wprowadzenie

Pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ITP, *primary immune thrombocytopenia*) jest nabytym schorzeniem autoimmunologicznym, Charakteryzuje się izolowanym obniżeniem liczby płytek we krwi obwodowej do wartości poniżej 100 G/l, przy braku znanych czynników wywołujących małopłytkowość i/lub zaburzeń przebiegających

z małopłytkowością. Jest to choroba rzadka; roczną zapadalność szacuje się na 2–4 przypadki na 100 000 mieszkańców [1].

Patogeneza ITP jest złożona, co może tłumaczyć często nieprzewidywalną odpowiedź na leczenie. Przez wiele lat uważano, że jedynym mechanizmem prowadzącym do małopłytkowości w tej chorobie jest niszczenie płytek przez przeciwciała przeciwpłytkowe. Opłaszczone przeciwciałami

Adres do korespondencji: Maria Podolak-Dawidziak, Katedra i Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, Wybrzeże Ludwika Pasteura 4, 52–007 Wrocław, e-mail: maria.podolak-dawidziak@umw.edu.pl

płytki krwi (PLT, *platelets*) są wychwytywane i fagocytowane przez makrofagi głównie znajdujące się w śledzionie. Płytki mogą być również niszczone bezpośrednio przez cytotoksyczne limfocyty T. Dlatego w leczeniu ITP stosowano metody hamujące destrukcję płytek, w tym farmakologiczne (glikokortykosteroidy [GKS]), dożylne immunoglobuliny [IVIG, *intravenous immunoglobulin*], leki immunosupresyjne) oraz splenektomię. Okazało się jednak, że ważną przyczyną małopłytkowości w ITP jest upośledzona produkcja PLT. Jest to związane z uszkodzeniem megakariocytów przez przeciwciała przeciwpłytkowe i cytotoksyczne limfocyty T oraz z względnym niedoborem trombopoetyny — głównego regulatora wytwarzania płytek. To odkrycie utorowało drogę nowej grupie leków: trombopoetynie i jej mimetykom. Ponieważ preparaty trombopoetyny okazały się immunogenne, to do leczenia ITP wprowadzono leki, które działają poprzez stymulację receptora dla trombopoetyny. Pierwszym agonistą receptora trombopoetyny (TPO-RA, *thrombopoietin receptor agonist*) zastosowanym w leczeniu ITP był romiplostym, a kolejnym eltrombopag. Obecnie do leczenia ITP są zarejestrowane trzy leki z tej grupy. Poza dwoma wyżej wymienionymi jest jeszcze awatrombopag.

Przebieg kliniczny ITP bywa bardzo zróżnicowany — od przypadków bezobjawowych do krwawień zagrażających życiu. Ciężkie krwawienia występują u około 10% dorosłych i 20% dzieci z ITP [2]. U dzieci ITP ma najczęściej przebieg ostry i w większości przypadków ustępuje samoistnie, natomiast u dorosłych zwykle przebiega w sposób przewlekły. Choroba ta wpływa niekorzystnie na jakość życia zależną od zdrowia. Ponad 20% chorych na ITP zgłasza uczucie zmęczenia. Jakość życia może upośledzać również leczenie tej choroby, a zwłaszcza długotrwałe stosowanie GKS prowadzące do wielu działań niepożądanych.

Podstawowy cel leczenia ITP to zabezpieczenie chorego przed wystąpieniem ciężkich krwawień. By to osiągnąć, należy zwiększyć liczbę PLT do wartości zapewniających sprawny hemostazę. Cel ten powinien być realizowany przy jak najmniejszej toksyczności leczenia. Należy również dążyć do zapewnienia pacjentowi normalnej jakości życia oraz umożliwienia wykonywania pracy zawodowej i trybu życia zgodnego z jego preferencjami, bez narażenia na niebezpieczne krwawienia. Większość autorów za tak zwane minimum hemostatyczne przyjmuje PLT wynoszącą co najmniej 30 G/l. Zgodnie z aktualnymi wytycznymi leczenia ITP wymagają pacjenci z liczbą płytek niższą od 20–30 G/l,

niezależnie od występowania krwawień, natomiast w przypadku wyższych wartości o konieczności terapii decydują wywiad krwotoczny oraz czynniki ryzyka krwawienia.

Leczenie powinno być indywidualnie dostosowane do pacjenta i fazy choroby. Ze względu na czas trwania ITP klasyfikuje się jako nowo rozpoznaną (< 3 mies. od rozpoznania), przetrwałą (3–12 mies. od rozpoznania) i przewlekłą (> 12 mies.). Podział ten ma znaczenie prognostyczne i przy podejmowaniu decyzji terapeutycznych. Samoistne remisje są częste u pacjentów z nowo rozpoznaną ITP, a rzadkie — w fazie przewlekłej choroby. W leczeniu początkowym stosuje się GKS, IVIG i IVIG anti-D (w Polsce niedostępne). Chociaż takie postępowanie jest skuteczne w ponad 70% przypadków, to w czasie zmniejszania dawki i/lub odstawienia leczenia dochodzi do spadku liczby płytek poniżej minimum hemostatycznego u większości chorych. Wymagają oni zmiany terapii. Przez wiele lat splenektomia była podstawową metodą w drugiej linii leczenia ITP. Jednak usunięcie śledziony może prowadzić do groźnych powikłań, związanych zarówno z samym zabiegiem, jak i odległych. Pacjenci poddani splenektomii są obciążeni zwiększonym ryzykiem ciężkich infekcji i powikłań zakrzepowozatorowych. Zaleca się odroczenie splenektomii co najmniej o 12 miesięcy od rozpoznania ze względu na możliwość samoistnych remisji. Obecnie — w erze nowych, bardziej skutecznych i bezpiecznych leków — jest coraz rzadziej wykonywana. Według aktualnych wytycznych w leczeniu drugiej linii zaleca się TPO-RA lub rytuksymab dla pacjentów preferujących krótkotrwałe leczenie [3]. Agoniści receptora trombopoetyny są lekami o najlepiej udowodnionej skuteczności i bezpieczeństwie leczenia. Odpowiedź płytkowa utrzymuje się u ponad 60% pacjentów z ITP, zarówno poddanych wcześniej splenektomii, jak i z zachowaną śledzioną [4]. Wszystkie trzy zarejestrowane preparaty TPO-RA charakteryzują się podobną skutecznością. Różnią się one jednak pod wieloma względami. Odmienna budowa chemiczna i miejsce oddziaływania z receptorem mogą być odpowiedzialne za to, że w przypadku niepowodzenia lub utraty odpowiedzi na jeden z TPO-RA zmiana na inny pozwala uzyskać lub przywrócić odpowiedź płytkową u około 50% pacjentów [5]. Z kolei w przypadku działań niepożądanych zmiana agonisty receptora trombopoetyny może być skuteczna w 100%. Dlatego wszystkie trzy leki powinny być dostępne do leczenia ITP. Wadami TPO-RA pozostają ich wysoka cena oraz konieczność przewlekłego stosowania w celu utrzymania odpowiedzi płytkowej.

W Polsce, ze względu na ograniczenia w dostępie do nowoczesnych form terapii, w praktyce często w kolejnych liniach leczenia ITP stosuje się leki, których skuteczność jest niepewna, a profil bezpieczeństwa mniej korzystny. Często praktyką jest również długotrwałe stosowanie kortykosteroidów, co może prowadzić do niebezpiecznych działań niepożądanych.

Jaki jest mechanizm działania eltrombopagu?

Zachęcające wyniki badań klinicznych nad trombopoetyną doprowadziły do znalezienia nowych związków mających działanie trombopoetyczne, które nie były immunogenne i mogły być stosowane na przykład doustnie [6]. Należy do nich eltrombopag, który jest biodostępnym, drobnocząsteczkowym, syntetycznym, niebiałkowym receptorem trombopoetyny (TPO-R, *thrombopoietin receptor*). Lek ten oddziałuje poprzez przezbłonową domenę ludzkiego i szympaniego receptora trombopoetyny, obecnego na powierzchni krwinek płytkowych, megakariocytów i ich prekursorów [7]. Działa poprzez szlak sygnałowy JAK/STAT (*Janus kinase/signal transducer and activator of transcription*). Nie wykazuje tej aktywności w stosunku do linii komórkowych bez ekspresji TPO-R ani w stosunku do wielu linii komórkowych, wobec których aktywność wykazują różne cytokiny (np. interleukina 3, erytropoetyna, interferon α) [8].

W badaniach *in vitro* wykazano, że eltrombopag wykazuje podobny efekt proliferacyjny do profilu trombopoetyny, indukując różnicowanie w szpiku kostnym komórek progenitorowych z ekspresją TPO-R do megakariocytów. Na przykład w teście z bromodeoksyurydyną, po 2 dniach inkubacji, stymulował proliferację komórek BAF3/TPO-R, osiągając połowę maksymalnego stężenia efektywnego (EC_{50} , *effective concentration*), przy stężeniu 30 nmol/l. Dojrzewanie megakariocytów można oceniać badając pojawianie się na ludzkich komórkach CD34+ specyficznego dla megakariocytów markera CD41 (marker różnicowania megakariocytów). Eltrombopag powodował zwiększenie różnicowania komórek CD34+ w szpiku do komórek CD41+ (przy EC_{50} wynoszącym 100 nmol/l). Wykazano także, że eltrombopag był tak samo skuteczny jak trombopoetyna w stymulacji różnicowania ludzkich komórek CD34+ do komórek CD41+ [8].

W badaniach *in vitro* i *ex vivo* prowadzonych z zastosowaniem płytek krwi pobranych zarówno od zdrowych dawców, jak i pacjentów z przewlekłą ITP wykazano, że eltrombopag nie wpływa ani na

zdolność krwinek do agregacji, ani też nie aktywuje ich, zachowując się podobnie jak placebo [9].

W wyniku tego działania dochodzi do zależnego od dawki zwiększenia liczby prawidłowych PLT.

W badaniach I fazy wykazano, że po podaniu zdrowym ochotnikom leku w dawce 5–75 mg/dobę przez 10 dni dochodziło do wzrostu liczby płytek zależnego od dawki. Wyraźny wzrost obserwowano od 8. dnia leczenia, a maksymalną wartość stężenie to osiągało 16. dnia. Liczba krwinek płytkowych wracała do stanu wyjściowego po 12 dniach od zaprzestania leczenia [9].

Farmakokinetyka

Po podaniu doustnym okres półtrwania leku w osoczu wynosi 26–35 godzin, zaś czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu (T_{max}) to 2–6 godzin. Powyżej 99% eltrombopagu wiąże się z białkami, natomiast w komórkach krwi stanowi 50–79% stężenia w osoczu. Farmakokinetyka leku zmienia się, gdy jednocześnie są stosowane wielowartościowe kationy. Podanie równoczesne środków zobojętniających sok żołądkowy lub innych produktów zawierających wielowartościowe kationy (np. nabiał, suplementy mineralne) istotnie zmniejsza (o ok. 70%) ekspozycję na eltrombopag. Spożycie śniadania zawierającego dużą zawartość wapnia i tłuszczów opóźnia o 1 godzinę osiągnięcie T_{max} [10].

Metabolizm i usuwanie z organizmu

Lek jest metabolizowany w wątrobie i wydalany w postaci metabolitów głównie z kałem (59%, w tym 20% w niezmienionej postaci) i w 31% z moczem (0% niezmienionej postaci) [10].

Działania niepożądane

Do najczęstszych działań niepożądanych występujących u przynajmniej 10% pacjentów dorosłych z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną należą: nudności, biegunka, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT, *alanine aminotransferase*) i ból pleców.

Do najczęstszych działań niepożądanych występujących u dzieci i młodzieży z pierwotną małopłytkowością immunologiczną w wieku 1 roku i starszych ($\geq 3\%$ lub więcej względem placebo) należą: zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie części nosowej gardła, kaszel, gorączka, ból brzucha, ból jamy ustnej i gardła, ból zęba, i wodnisty wyciek z nosa.

Do najczęstszych działań niepożądanych występujących u przynajmniej 10% pacjentów

z małopłytkowością i zakażeniem wirusowym zapaleniem wątroby należą: ból głowy, niedokrwistość, zmniejszenie apetytu, kaszel, nudności, biegunka, hiperbilirubinemia, łysienie, świąd, ból mięśni, gorączka, uczucie zmęczenia, choroba grypopodobna, osłabienie, dreszcze i obrzęki.

Najważniejszymi ciężkimi działaniami niepożądanymi w tych grupach chorych są: toksyczny wpływ na wątrobę z możliwością dekompensacji jej czynności (pacjenci z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C [WZW C] i marskością wątroby leczeni w skojarzeniu z interferonem) i zdarzenia zakrzepowe/zakrzepowo-zatorowe, zaś w grupie chorych dorosłych z niedokrwistością aplastyczną — gorączka neutropeniczna i posocznica/zakażenie.

Dodatkowo spośród ciężkich niepożądanych reakcji występować może zaćma lub progresja zaćmy, wytwarzanie retikuliny w szpiku kostnym i ryzyko zwłóknienia szpiku kostnego, a także progresja istniejących zespołów myelodysplastycznych (MDS, *myelodysplastic syndrome*).

Należy pamiętać, że utrata odpowiedzi na eltrombopag może doprowadzić do nasilenia objawów skazy krwotocznej [11–14].

Decyzją Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) 20 listopada 2008 roku lek dopuszczono w Stanach Zjednoczonych do stosowania w ITP. Na rynku europejskim eltrombopag jest wskazany w leczeniu:

- 1) pacjentów w wieku od 1 roku z ITP trwającą przynajmniej 6 miesięcy od rozpoznania, którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia (np. terapia kortykosteroidami, immunoglobulinami);
- 2) dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW C w celu leczenia małopłytkowości, gdy stopień małopłytkowości jest głównym czynnikiem uniemożliwiającym rozpoczęcie lub ograniczającym możliwości kontynuowania optymalnej terapii opartej na interferonie;
- 3) dorosłych pacjentów z nabytą ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej (SAA, *severe aplastic anaemia*), u których wystąpiła oporność na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub którzy przebyli wcześniejsze intensywne leczenie i nie są odpowiednimi kandydatami do transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych.

Jak należy podawać eltrombopag?

Niektóre pokarmy i leki mogą wpływać na wchłanianie i stężenie eltrombopagu. Bardzo ważne

jest poinformowanie pacjenta, w jakim czasie od przyjęcia posiłku powinien zażyć lek. Podstawową zasadą jest zalecenie przyjęcia eltrombopagu **2 godziny przed lub 4 godziny po** spożyciu następujących posiłków i przyjęciu następujących leków:

- nabiału i produktów bogatych w wapń (> 50 mg/porcję), takich jak mleko (krowie, kozie, owcze), twaróg, kefir, śmietana, jogurt, maślanka, sery; wody wysokozmineralizowanej (należy się zapoznać z zawartością węglanu i fosforanu wapnia w produkcie i przeliczyć ilość wapnia na spożywaną porcję);
- suplementów mineralnych zawierające kationy wielowartościowe (żelazo, wapń, magnez, glin, selen, cynk), które eltrombopag chelatuje, co prowadzi do zmniejszonego wchłaniania leku i jego stężenia w osoczu;
- środków zobojętniających kwas solny w żołądku (np. wodorotlenek glinu, węglan magnezu), które również zaburzają adsorpcję eltrombopagu z przewodu pokarmowego [14–16].

Jeżeli eltrombopag jest przyjmowany po ubogowapniowym śniadaniu, to w trakcie obiadu i kolacji pacjent nie musi restrykcyjnie przestrzegać zawartości wapnia w produktach, ponieważ nie ma to wpływu na wchłanianie leku (np. śniadanie 8:00, obiad 14:00, kolacja 20:00). Poza dietą należy również wnikliwie przeanalizować przyjmowane przez pacjenta leki. Do leków obniżających stężenie eltrombopagu w osoczu należą: lopinawir, rytonawir; cyklosporyna, ryfampicyna, a do zwiększających stężenie — fluwoksamina [14].

Łączne stosowanie eltrombopagu i statyn może się wiązać z nasileniem ich działania i koniecznością redukcji dawki [14].

Jak zoptymalizować przyjmowanie posiłków w trakcie terapii eltrombopagiem?

Celem prawidłowego sposobu odżywiania chorych poddanych terapii eltrombopagiem jest nie tylko pokrycie indywidualnego zapotrzebowania na energię i składniki odżywcze, ale przede wszystkim poprawa efektywności leczenia poprzez zminimalizowanie interakcji leku z wapniem. Spożycie posiłków bogatych w wapń w okresie tak zwanego reżimu żywieniowego zaburza wchłanianie eltrombopagu, zmniejszając tym samym skuteczność leczenia.

Dieta chorych powinna być zgodna z podstawowymi zaleceniami zdrowego odżywiania i pokrywać całodienne zapotrzebowanie na energię, białka, tłuszcze, węglowodany, witaminy i składniki mineralne. Podaż składników odżyw-

czych można określić na podstawie norm żywienia [15] lub indywidualnie, co jest szczególnie zalecane w przypadku występowania innych chorób przewlekłych, alergii pokarmowych, występowania dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego oraz w otyłości lub niedożywieniu. Indywidualizacja i monitorowanie diety powinny się odbywać pod kontrolą dietetyka.

Najważniejszym elementem sposobu żywienia chorych poddawanych terapii eltrombopagiem jest zapobieganie wystąpienia interakcji leku ze źródłami wapnia, ponieważ pierwiastek ten może skutecznie obniżać wchłanianie eltrombopagu, a tym samym skuteczność terapii. Dlatego konieczne jest zastosowanie tak zwanego reżimu żywieniowego i unikanie źródeł wapnia na 4 godziny przed i 2 godziny po przyjęciu dawki leku [14]. Dotyczy to również suplementów mineralnych zawierających kationy wielowartościowe, takich jak na przykład żelazo, wapń, magnez, glin, selen i cynk, a także środków zobojętniających kwas żołądkowy. Całodzienna podaż wapnia powinna być zgodna z zalecanym spożyciem (norma RDA [*recommended dietary allowances*]), a zapotrzebowanie to powinno być pokrywane poza okresem „reżimu żywieniowego”.

Zawartość wapnia w posiłkach spożywanych w okresie reżimu żywieniowego nie powinna przekraczać 50 mg. Taką podaż uznaje się za bezpieczną [14]. W praktyce klinicznej, jeżeli chory przyjmuje lek po śniadaniu, powinien zadbać o to, by w śniadaniu i drugim śniadaniu podaż wapnia nie przekraczała 50 mg na jeden posiłek.

Reżim żywieniowy chorego leczonego eltrombopagiem polega na rezygnacji ze źródeł wapnia 4 godziny przed i 2 godziny po przyjęciu dawki leku. W tym czasie należy unikać mleka krowiego, koziego i owczego, a także przetworów mlecznych (tj. fermentowanych produktów mlecznych, twarogów, serów oraz śmietany), napojów roślinnych wzbogacanych w wapń (z węglanem lub fosforanem wapnia w składzie), wody wysokozmineralizowanej, tofu wzbogacanego w wapń (z siarczanem wapnia w składzie), sardynek oraz innych produktów wzbogacanych w wapń (konieczne jest czytanie etykiet artykułów spożywczych). Nie zaleca się również spożywania dużych porcji produktów zawierających dużą ilość wapnia w przeliczeniu na 100 g, czyli maku, sezamu, nasion *chia*, suszonych fig, migdałów, soi oraz zielonolistnych warzyw (np. nać pietruszki czy jarmuż). Spożycie 100 g wymienionych wyżej produktów może osłabiać działanie leku, ale ich uwzględnienie w symbolicznej ilości w posiłkach pozostanie bez wpływu na działanie leku. Na przykład 100 g orzechów laskowych

dostarcza 186 mg wapnia, natomiast jedna łyżka — niecałe 24 mg [16].

Ograniczenie dotyczy także przyjmowania suplementów diety zawierających w składzie kationy wielowartościowe, takie jak na przykład żelazo, wapń, magnez, glin, selen i cynk. Najlepiej, by pacjent spożywał je w dużym odstępie od przyjęcia eltrombopagu, na przykład przyjmując eltrombopag rano, a suplementy diety w drugiej połowie dnia.

Jakie parametry należy monitorować w trakcie terapii eltrombopagiem?

Zgodnie z obowiązującym programem lekowym/charakterystyką produktu leczniczego (ChPL) podczas terapii eltrombopagiem należy regularnie monitorować liczbę PLT w celu dostosowania dawki leku. W praktyce oznacza to wykonywanie morfologii krwi co tydzień, w okresie do osiągnięcia stabilnej liczby PLT ($\geq 50\ 000/\mu\text{l}$) przez co najmniej 4 tygodnie, a potem jeden raz w miesiącu. W badaniu III fazy RAISE stwierdzono wzrost enzymów wątrobowych u 9 badanych ($n = 135$) podczas leczenia eltrombopagiem [17]. Możliwość wywołania zaburzeń czynności wątroby i ciężkiej hepatotoksyczności jest jednym z obserwowanych działań niepożądanych podczas leczenia tym lekiem, dlatego zarówno przy kwalifikacji do leczenia, jak i podczas terapii parametry czynności wątroby (w tym aktywność ALT i aminotransferazy asparaginianowej (AST, *aspartate aminotransferase*), stężenie bilirubiny całkowitej) powinny być monitorowane regularnie co 2 tygodnie w okresie dostosowywania dawki oraz co miesiąc po ustaleniu stałej dawki. Lek, poprzez hamowanie difosforan urydyny (UDP)-glukuronozylotransferazy (UGT1A1) i polipeptydu transportującego aniony organiczne 1B1 (transportera OATP1B1) może prowadzić do hiperbilirubinemii pośredniej. W przypadku stwierdzenia hiperbilirubinemii należy skontrolować frakcje bilirubiny. W przypadku wzrostu parametrów czynności wątroby niezbędne jest wykonanie badania kontrolnego po 3–5 dniach i regularne monitorowanie wyników do czasu, kiedy ulegną one normalizacji, stabilizacji lub powrócą do wartości sprzed rozpoczęcia terapii.

W przypadku stwierdzenia zaburzenia czynności wątroby w stopniu 5. lub wyższym w skali Childa-Pugha należy zaprzestać stosowania leku. Do kryteriów wyłączenia z programu lekowego i zaprzestania stosowania eltrombopagu zalicza się istotne zwiększenie się aktywności ALT (> 3 -krotności górnej granicy normy dla lokalnego

Tabela 1. Monitorowanie parametrów laboratoryjnych oraz dostosowanie dawki u pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunologiczną leczonych eltrombopagiem

Monitorowany parametr	Odpowiedź
Ocena morfologii krwi z liczbą PLT	
Co tydzień, aż do uzyskania stabilnej liczby PLT > 50 tys./ μ l przez co najmniej 4 tyg., następnie co miesiąc	Dostosować dawkę eltrombopagu tak, by utrzymać liczbę PLT między 50 tys./ μ l a 150 tys./ μ l Przerwać leczenie eltrombopagiem, jeśli liczba PLT > 250 tys./ μ l
Aktywność ALT, AST i stężenie bilirubiny w surowicy	
Przed wdrożeniem leczenia Co 2 tyg. w fazie dostosowywania dawki, a następnie co miesiąc Co tydzień w fazie dostosowywania dawki podczas ponownego rozpoczynania leczenia eltrombopagiem po ustąpieniu nieprawidłowych wartości wyników laboratoryjnych	Przerwać podawanie eltrombopagu, jeśli ALT $\geq 3 \times$ ULN u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby lub $\geq 3 \times$ wartość wyjściowa, u pacjentów ze zwiększeniem aktywności aminotransferaz przed leczeniem, które: <ul style="list-style-type: none"> • stopniowo się zwiększa lub • trwale wzrasta przez 4 tygodnie, lub • współwystępują inne objawy kliniczne zaburzeń wątrobowych i dróg żółciowych
Należy potwierdzić nieprawidłowe wyniki, powtarzając badanie w ciągu 3–5 dni. Jeśli zostaną potwierdzone, to należy monitorować co tydzień, aż do ustąpienia lub ustabilizowania wartości	Należy rozważyć ponowne rozpoczęcie leczenia eltrombopagiem po ustąpieniu nieprawidłowych wyników laboratoryjnych

PLT (*platelets*) — płytki krwi; ALT (*alanine aminotransferase*) — aminotransferaza alaninowa; AST (*aspartate aminotransferase*) — aminotransferaza asparaginianowa; ULN (*upper limit of normal*) — górna granica normy

laboratorium) w przypadkach, gdy przekroczenie normy będzie: 1) narastać albo 2) utrzymywać się co najmniej 4 tygodnie, albo 3) się wiązać ze zwiększeniem stężenia bilirubiny bezpośredniej, albo 4) się wiązać z objawami klinicznymi uszkodzenia wątroby lub objawami dekompensacji wątroby. Szczególną ostrożność należy zachować podczas stosowania eltrombopagu u pacjentów z chorobami wątroby [14].

W tabeli 1 przedstawiono monitorowanie parametrów laboratoryjnych oraz dostosowanie dawki u pacjentów z ITP leczonych eltrombopagiem.

W jaki sposób modyfikować dawkowanie eltrombopagu?

Dawkowanie eltrombopagu podczas leczenia ITP musi być dostosowane indywidualnie, w zależności od liczby PLT u pacjenta. Celem terapii ITP jest zapewnienie bezpiecznej liczby PLT, tak aby zapobiec klinicznie istotnemu krwawieniu, a nie normalizacja liczby PLT. Zgodnie z ChPL eltrombopagu należy stosować najmniejszą dawkę leku pozwalającą osiągnąć i utrzymać liczbę PLT większą lub równą 50 000/ μ l. Dawkę należy dostosowywać na podstawie liczby PLT stwierdzonej w badaniach kontrolnych. W badaniach klinicznych wzrost liczby PLT obserwowano zazwyczaj w ciągu 1–2 tygodni po rozpoczęciu leczenia eltrombopagiem, a zmniejszenie w ciągu 1–2 tygodni po zakończeniu stosowania leku [6]. U dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat zalecana dawka początkowa eltrombo-

pagu wynosi 50 mg raz/dobę. W przypadku pacjentów pochodzenia wschodnio-/południowo-wschodnioazjatyckiego leczenie eltrombopagiem należy rozpoczynać od zmniejszonej dawki 25 mg raz/dobę [18]. U dzieci w wieku od 1 do 5 lat zalecana dawka początkowa eltrombopagu wynosi 25 mg raz/dobę. Po rozpoczęciu leczenia eltrombopagiem dawkę trzeba dostosować tak, aby osiągnąć i utrzymać liczbę PLT większą lub równą 50 000/ μ l, konieczną do zmniejszenia ryzyka krwawienia (tab. 2). Nie wolno przekraczać dawki 75 mg/dobę. Należy przerwać leczenie eltrombopagiem, jeśli po 4 tygodniach jego podawania w dawce 75 mg/dobę liczba PLT nie zwiększy się do wartości pozwalającej uniknąć klinicznie istotnego krwawienia monitorując liczbę PLT przez 4 kolejne tygodnie leczenia (4 pomiary).

Kiedy rozpocząć i jak długo stosować eltrombopag?

Zgodnie z obecnym statusem rejestracji podstawowym wskazaniem do stosowania eltrombopagu jest ITP trwająca co najmniej 6 miesięcy od rozpoznania, u dorosłych oraz u dzieci od 1. roku życia, pod warunkiem niedostatecznej odpowiedzi na inne sposoby leczenia (niezależnie od tego, czy pacjenta poddano splenektomii) [14].

W pierwszej linii leczenia ITP, w zależności od sytuacji klinicznej, stosuje się GKS, IVIG, a następnie w leczeniu przewlekłym, jeżeli pacjent go wymaga, najczęściej GKS, w dalszej kolejności rytuksymab, danazol lub leki immunosupresyjne

Tabela 2. Dostosowanie dawki eltrombopagu w zależności od liczby płytek krwi (PLT, *platelets*)

Liczba PLT	Dostosowanie dawki lub inne działania
Poniżej 50 000/ μ l po upływie co najmniej 2 tyg. leczenia	Zwiększyć dawkę dobową o 25 mg do maksymalnej dawki 75 mg/d. U pacjentów przyjmujących 25 mg eltrombopagu co drugi dzień dawkę należy zwiększyć do 25 mg podawanych raz/d.
Od \geq 50 000/ μ l do \leq 150 000/ μ l	Stosować najmniejszą dawkę eltrombopagu w celu utrzymania liczby PLT zapobiegającej krwawieniu lub zmniejszającej ryzyko krwawienia
Od $>$ 150 000/ μ l do \leq 250 000/ μ l	Zmniejszyć dawkę dobową o 25 mg i odczekać 2 tyg., aby ocenić efekty tej i kolejnych korekt dawki U pacjentów przyjmujących 25 mg eltrombopagu raz na dobę należy rozważyć podawanie dawki 12,5 mg raz na dobę lub dawki 25 mg raz na 2 doby
Powyżej 250 000/ μ l	Przerwać stosowanie eltrombopagu Zwiększyć częstość kontrolowania liczby PLT do 2 razy w tygodniu Kiedy liczba PLT osiągnie wartość \leq 100 000/ μ l, ponownie rozpocząć leczenie, stosując dawkę dobową zmniejszoną o 25 mg

[3, 4, 19]. Profil bezpieczeństwa TPO-RA jest znacznie korzystniejszy niż wyżej wymienionych leków, a skuteczność istotnie większa. Z tego powodu stały się one lekami z wyboru w drugiej i trzeciej linii leczenia ITP. W odniesieniu do leczenia przetrwałej i przewlekłej ITP należy pamiętać, że splenektomia, która przez wiele lat pozostawała standardem postępowania w drugiej linii leczenia ITP, w erze dostępności TPO-RA istotnie straciła na znaczeniu. Nieoptymalna skuteczność, konieczność poddana się operacji chirurgicznej oraz możliwe bezpośrednie i odległe działania niepożądane sprawiają, że zarówno lekarze, jak i pacjenci coraz rzadziej decydują się na tę formę terapii [3, 4, 19].

Z punktu widzenia bezpieczeństwa i skuteczności terapii leczenie eltrombopagiem należy więc rozpocząć jak najwcześniej, po spełnieniu warunków określonych w ChPL (ITP trwająca co najmniej 6 miesięcy od rozpoznania, nieskuteczność dotychczasowego leczenia). Warto zaznaczyć, że odpowiedź na leczenie, rozumianą jako trwałe uzyskanie bezpiecznej liczby płytek po odstawieniu leku, uzyskuje bardzo niewielu chorych na ITP leczonych GKS oraz IVIG. Odpowiedź jest zwykle przejściowa, a jej utrzymanie wymaga przewlekłego stosowania GKS, co wiąże się z kumulacją działań niepożądanych tej klasy leków lub koniecznością powtarzanych wlewów IVIG, które są terapią kosztowną i wymagają hospitalizacji pacjenta. Należy więc zauważyć, u większości chorych na ITP wymagających terapii zwykle już w pierwszych miesiącach leczenia zaistnieją wskazania do włączenia TPO-RA. Problemem pozostaje jedynie spełnienie kryterium czasu trwania ITP, który zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym musi wynosić 6 miesięcy. Badania kliniczne wskazują jednak, że eltrombopag jest tak samo skuteczny

w nowo rozpoznanej i przetrwałej ITP, jak w przewlekłej postaci choroby [20].

Pierwotna małopłytkowość immunologiczna jest chorobą o zmiennym i nieprzewidywalnym przebiegu klinicznym. Samoistne remisje obserwuje się na każdym etapie choroby, jednak najczęściej w pierwszych miesiącach jej trwania (zwykle do roku). Częściej do remisji dochodzi u dzieci oraz w przypadku poprzedzającej zachorowanie infekcji. Choroba może ponadto samoistnie lub pod wpływem różnych bodźców (infekcje, szczepienia, ciąża) ulegać zaostrzeniom i remisjom, niekiedy wieloletnim [3, 4, 19]. Pacjent wymaga więc uważnej obserwacji i regularnej modyfikacji leczenia, w zależności od bieżącej liczby płytek. Może też wymagać leczenia jedynie okresowo lub doraźnie, w czasie zaostrzeń.

Obserwacje klinicznie wskazują, że u części pacjentów można zakończyć leczenie eltrombopagiem, uzyskując po odstawieniu leku trwałą remisję choroby, bez konieczności stosowania innych form terapii [21]. Na taką możliwość wskazuje wzrost liczby płytek mimo zmniejszenia dawki leku — powinien on skłaniać do podjęcia próby jego odstawienia. W pozostałych przypadkach, gdy pacjent odnosi stałą korzyść z leczenia i liczba płytek obniża się przy próbach redukcji dawki leku, terapię należy kontynuować bezterminowo.

Leczenie skojarzone eltrombopagiem i innymi lekami — czy, kiedy i u kogo?

Eltrombopag cechuje się zupełnie innym mechanizmem działania niż dotychczas stosowane u chorych na ITP leki, co sprawia, że jest skuteczny u pacjentów opornych na wcześniejsze terapie. Jest to substancja, która powoduje wzrost produkcji

megakariocytów. Niestety zdarza się, że jest nieskuteczny w monoterapii. U pacjentów niereagujących lub słabo odpowiadających na eltrombopag warto rozważyć leczenie skojarzone. W ostatnich latach w kilku badaniach oceniano jego skuteczność w połączeniu z innymi lekami. Badania te przeprowadzono u pacjentów z oporną i nawrotową przewlekłą ITP.

W licznych badaniach próbowano ocenić, czy wyniki leczenia kolejnych linii można poprawić dzięki dodaniu eltrombopagu do innych powszechnie stosowanych leków.

Eltrombopag i steroidoterapia

Obserwuje się, znaczny odsetek pacjentów z ITP opornych na wiele różnych linii terapii, w tym na TPO-RA. W pracy Postona i wsp. [22] opisano 10 pacjentów, którzy nie reagowali na TPO-RA do czasu dodania GKS. Pacjenci ci otrzymali wcześniej średnio 6 linii leczenia. Jeden pacjent zdecydował się na odstawienie obu leków pomimo utrzymującej się małopłytkowości. Pozostałych 9 pacjentów kontynuowało leczenie kombinacją prednizonu (dawki 5 mg co drugi dzień do 10 mg/d.) i TPO-RA. Leczenie skojarzone małymi dawkami GKS i eltrombopagu może być opcją dla pacjentów niereagujących na oba leki stosowane w monoterapii.

Eltrombopag i duża dawka deksametazonu

Pierwszą badaną kombinacją było właśnie połączenie eltrombopagu z dużą dawką deksametazonu. W jednośrodkowym badaniu służącym ocenie 11 chorych na przewlekłą ITP wszyscy pacjenci uzyskali odpowiedź na terapię, z pełną odpowiedzią (liczba PLT \geq 100 G/l) u 10 z 11 pacjentów [23]. Odpowiedź na leczenie utrzymywała się u wszystkich chorych w okresie obserwacji trwającej 29 tygodni (8–89 tygodni).

Pacjenci z oporną ITP, którzy nie reagują na jakąkolwiek dostępną terapię, są obciążeni wysokim ryzykiem powikłań krwotocznych, a nawet śmierci. Ta grupa chorych bardzo pilnie wymaga dodatkowych opcji terapeutycznych. Jednoczesna aktywacja produkcji PLT i zahamowanie odpowiedzi autoimmunologicznej, poprzez zastosowanie eltrombopagu w połączeniu z dużymi dawkami deksametazonu, może być skuteczną opcją w tej grupie chorych [23].

Eltrombopag i rytuksymab

Połączenie eltrombopagu z rytuksymabem nie było dotychczas ocenione w większej grupie badanych. W pracy Ahmeda i wsp. opisano 41-letniego pacjenta z pierwotnie oporną ITP. Był leczony steroidami, IVIG oraz eltrombopagiem [24]. Pomimo intensywnego leczenia u chorego nie udało się

uzyskać liczby płytek powyżej 30 G/l. Podjęto decyzję o włączeniu ratunkowo leczenia eltrombopagiem w dawce 75 mg/dobę w połączeniu z rytuksymabem (łącznie 4 dawki powtarzane co tydzień). W wyniku zastosowanego u chorego leczenia uzyskano spektakularny sukces z wartościami PLT ponad 200 G/l i ich stabilizacją na tym poziomie przez okres rocznej obserwacji.

Eltrombopag i inne leki immunosupresyjne

Kilka leków immunosupresyjnych, takich jak cyklosporyna A (CSA), cyklofosfamid, azatiopryna, 6-merkaptopuryna i mykofenolan mofetylu (MMF), stosowano dotychczas u pacjentów z oporną ITP. Kombinacje wymienionych leków z eltrombopagiem nie były formalnie badane w tej grupie pacjentów. Bezpośrednie dowody potwierdzające ich bezpieczeństwo i skuteczność są ograniczone. Eltrombopag w połączeniu z CSA jest stosowany u pacjentów z niedokrwistością aplastyczną, natomiast nie przeprowadzono dotychczas badań klinicznych u pacjentów z ITP. Pośrednie dowody skuteczności takiej kombinacji pochodzą z randomizowanego badania klinicznego, w którym oceniano połączenie ludzkiej rekombinowanej trombopoetyny z CSA. U 36 pacjentów z oporną na steroidy ITP uzyskano bardzo dobrą odpowiedź na leczenie, przy małej liczbie działań niepożądanych.

Cyklofosfamid z eltrombopagiem stosowano z dobrym efektem w pojedynczych przypadkach. W pracy Anwera i wsp. [25] pacjentka z oporną ITP otrzymała dużą dawkę cyklofosfamidu z eltrombopagiem. Po 5 cyklach leczenia i normalizacji liczby PLT była leczona tylko eltrombopagiem. W ponad półrocznej obserwacji u opisanego chorego utrzymywały się prawidłowe wartości PLT.

Eltrombopag badano również w kombinacji z MMF. W badaniu Mahévas i wsp. [26] u wszystkich 37 chorych uzyskano całkowitą odpowiedź na zastosowane leczenie. Jednak do badania włączano także pacjentów z wtórną postacią ITP.

Chociaż połączenie eltrombopagu z innymi lekami, u pacjentów z przewlekłą i oporną ITP, wymaga dalszych badań klinicznych w większych grupach chorych, to jest to na pewno dobrze zapowiadające się leczenie z bezpiecznym profilem skuteczności.

Które parametry oceny efektu farmakoterapii z zastosowaniem eltrombopagu mają największe znaczenie kliniczne?

Eltrombopag, przyłączając się do transbłonowej części receptora dla trombopoetyny (cMPL),

który jest obecny na komórkach macierzystych hematopoety, komórkach progenitorowych megakariopoety, megakariocytach i płytkach, aktywuje szlak sygnałowy JAK/STAT. Powoduje to zwiększenie proliferacji megakariocytów oraz produkcję dojrzałych PLT. Głównym efektem działania eltrombopagu jest zatem zwiększenie liczby PLT we krwi obwodowej [27]. U pacjentów z przewlekłą ITP z powodu złożonych zaburzeń immunologicznych i towarzyszącego względnego, czynnościowego niedoboru trombopoetyny często stwierdza się ciężką trombocytopenię. Stan taki znacznie zwiększa ryzyko powikłań krwotocznych, w tym potencjalnie śmiertelnych krwawień do ośrodkowego układu nerwowego. Ponadto lęk o własne zdrowie i życie, ograniczenia dotyczące aktywności fizycznej, trudności w planowaniu przyszłości oraz przewlekłe zmęczenie znacznie obniżają jakość życia chorych na ITP.

Podstawowy parametr oceny efektu leczenia eltrombopagiem to ocena liczby PLT w morfologii krwi obwodowej. Po rozpoczęciu leczenia badanie to należy wykonywać 1 raz w tygodniu, a następnie na tej podstawie modyfikować dawkę leku zgodnie ze wskazówkami zawartymi w ChPL. Po osiągnięciu stabilnej liczby PLT ponad 50 G/l przez co najmniej 4 kolejne tygodnie częstość kontrolnych morfologii należy zredukować do badania powtarzanego co miesiąc. Jeżeli po 4 tygodniach leczenia maksymalną dawką eltrombopagu (75 mg/d.) liczba PLT nie zwiększy się do bezpiecznej wartości (wg większości autorów za taką uznaje się 20–30 G/l), to lek należy odstawić i poszukiwać innych opcji terapeutycznych [14]. U niektórych pacjentów, pod wpływem silnej stymulacji receptora cMPL, do krążenia są uwalniane nie w pełni dojrzałe płytki, o większych rozmiarach. W analizatorach hematologicznych starszego typu wykorzystujących metodę impedancji trombocyty mogą być nieprawidłowo liczone jako erytrocyty lub leukocyty. Dlatego w sytuacji, gdy ciężkiej małopłytkowości nie towarzyszą żadne objawy kliniczne warto potwierdzić liczbę PLT metodą fluorescencyjną, optyczną lub wykonać rozmaz mikroskopowy krwi obwodowej.

Kolejnym ważnym punktem w monitorowaniu odpowiedzi na eltrombopag jest obiektywna ocena pacjenta pod kątem powikłań krwotocznych. Służą do tego skale takie, jak: *ITP Bleeding Scale* (IBLS), Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*), Buchanan, Bolton-Maggs and Moon [3]. Najbardziej pożądanym zjawiskiem jest ustąpienie wszelkich objawów skazy krwotocznej, a przynajmniej maksymalne zmniejszenie ich nasilenia.

Wpływ ITP na jakość życia zależną od zdrowia (HRQoL, *health-related quality of life*) przedstawiono w ankiecie I-WISH (*the ITP World Impact Survey*) przeprowadzonej w 13 krajach świata wśród dorosłych pacjentów cierpiących na ITP. Wykazano jednoznacznie, że choroba ta znacznie obniża HRQoL, między innymi zmniejszając poziom energii życiowej, wydolność fizyczną, zdolność do wykonywania czynności dnia codziennego [28]. Biorąc pod uwagę powyższe, poza liczbą PLT i objawów krwotocznych, należy regularnie monitorować jakość życia pacjentów, traktując ją jako wartościowy parametr w ocenie efektu terapeutycznego eltrombopagu.

Czy stosowanie eltrombopagu wpływa na jakość życia pacjentów?

Pierwotna małopłytkowość immunologiczna jest chorobą wysoce niejednorodną. Ta cecha przekłada się bezpośrednio na manifestację, czas trwania i odpowiedź na leczenie pacjentów z ITP. Być może kluczem do stwierdzenia, co leży u jej podłoża, są patomechanizmy warunkujące sekwencje zdarzeń prowadzących do wystąpienia ITP. Głównymi determinantami bezpośrednio implikującymi jakość życia w populacji chorych z ITP są czas trwania schorzenia, stosowane terapie oraz ich skuteczność, których nadrzędnym wykładnikiem jest wzrost liczby PLT i zmniejszenie częstości krwawień. To właśnie pacjenci z przetrwałą (3–12 mies. od rozpoznania) i przewlekłą (trwającą dłużej niż rok) ITP najbardziej odczuwają ograniczenia bezpośrednio związane z chorobą. Drugą zmienną ściśle korelującą z jakością życia pacjentów z małopłytkowością są dostępne terapie. To, czym aktualnie dysponuje medycyna w arsenale leczniczym, wydaje się niewystarczające. Leczenie zwykle rozpoczyna się od GKS lub preparatów immunoglobulin. Stosowanie tych ostatnich jest zarezerwowane głównie dla chorych z ITP z manifestacją choroby stanowiącą zagrożenie zdrowia lub życia pacjenta. Podaż immunoglobulin wiąże się przeważnie z koniecznością hospitalizacji i wysokimi kosztami leczenia, a odpowiedź jest zwykle krótkotrwała. W grupie pacjentów otrzymujących GKS z jednej strony lekarze borykają się z ich nieoptymalną skutecznością [29], a z drugiej z istotnymi klinicznie działaniami niepożądanymi, które wzrastają proporcjonalnie do czasu trwania terapii i dawki GKS. Do najważniejszych należą uszkodzenie tkanki łącznej i rusztowania mięśniowo-kostnego, nieprawidłowości w zakresie przewodzenia pokarmowego i układu hormonalnego, nadciśnienie tętnicze, dyselektrolitemia, uszkodzenie narządu

wzroku czy zaburzenia psychiczne. Alternatywę do GKS mogą stanowić inne leki immunosupresyjne, niemniej ich stosowanie wiąże się nierozłącznie z typowymi dla tej grupy leków powikłaniami. Kolejnym krokiem w terapii pacjentów z ITP jest splenektomia. Procedura ta sama w sobie — zwłaszcza wśród pacjentów z dysfunkcją układu hemostatycznego — niesie ryzyko zaistnienia powikłań okołozabiegowych, a dodatkowo naraża pacjenta na ryzyko wystąpienia typowych dla stanu deficytu immunologicznego zaburzeń. Śledziona odgrywa istotną rolę w immunomodulacji, a brak tego narządu skutkuje głównie deplecją tak zwanej IgM *memory B cells* [30].

Wykorzystując bezpośrednie działanie na drugi, obok immunologicznego, mechanizm odpowiedzialny za małopłytkowość u chorych z ITP, tj. zahamowanie dojrzewania megakariocytów z powodu względnego niedoboru trombopoetyny, do arsenału leczniczego wprowadzono preparaty o charakterystyce agonistów receptora trombopoetyny. Do leków będących agonistami receptora dla trombopoetyny należy eltrombopag. Jakość życia (QoL *quality of life*) pacjentów z ITP (> 6 mies. od rozpoznania) otrzymujących eltrombopag oceniono w badaniu EXTEND [31]. Prowadzone je od czerwca 2006 do lipca 2015 roku. W jego protokole nie tylko położono nacisk na długoterminowe bezpieczeństwo, tolerancję i skuteczność leczenia eltrombopagiem, ale skupiono się również na próbie wyciągnięcia wniosków dotyczących bezpośrednio QoL z perspektywy „podejścia obejmującego pacjenta całościowo”. Dogłębnej analizie poddano informacje zebrane od pacjentów, ich spostrzeżenia, wnioski, obawy, dolegliwości i problemy związane z całym procesem leczniczym. Badanie EXTEND oparto na ewaluacji czterech zwalidowanych arkuszy poznawczych dotyczących zarówno aspektów fizycznych, jak i psychicznych: SF-36v2 (funkcjonowanie w społeczeństwie/jakość życia), MEI-SF (motywacja i energia), FACIT-*Fatigue* (zmęczenie), FACT-Th6 (jakość życia — obawy w odniesieniu do krwawień i siniaczenia). Obserwacja dotyczyła łącznie 302 chorych z medianą czasu trwania leczenia eltrombopagiem wynoszącą 2,37 roku. We wszystkich ocenianych zakresach stwierdzono pozytywne zmiany w odniesieniu do charakterystyki wyjściowej ($p < 0,001$), czego wyrazem było sformułowanie wniosku — skuteczność eltrombopagu stwierdzono nie tylko jako ściśle rozumianą skuteczność kliniczną, ale również jako istotny wpływ na poprawę QoL pacjentów z ITP otrzymujących ten lek. Wykazano szczególnie istotną korelację

wzrostu liczby PLT z redukcją zmęczenia i obaw dotyczących występowania krwawień [31].

Powyższe wyniki i obserwacje jednoznacznie wskazują, że stosowanie eltrombopagu ma bardzo wymierne znaczenie w kluczowych procesach dotyczących leczenia pacjentów z ITP, tj. zwiększenia liczby PLT (86,8% pacjentów osiągnęło liczbę PLT > 30 000/ μ l), redukcji częstości krwawień (1.–4. stopnia wg WHO: z 56,6% przed rozpoczęciem leczenia do 16,3% po 12 mies. terapii eltrombopagiem), z którymi istotnie koreluje poprawa QoL pacjentów zarówno w sferze fizycznej, jak i mentalnej.

Farmakoterapia eltrombopagiem a ryzyko hepatotoksyczności

Eltrombopag jest lekiem, który był ogólnie dobrze tolerowany w badaniach klinicznych, a profil zdarzeń niepożądanych był porównywalny z profilem cechującym placebo. W badaniach II i III fazy częstość i nasilenie zdarzeń niepożądanych eltrombopagu były podobne do zgłaszanych po placebo, przy czym większość zdarzeń miała stopień łagodny do umiarkowanego [32].

Obserwowano między innymi zwiększenie aktywności AST, ALT i wzrost stężenia bilirubiny w surowicy. Jednak objawy były przeważnie łagodne (stopnie 1.–2.), odwracalne i nie towarzyszyły im klinicznie istotne objawy, które wskazywałyby na zaburzenia czynności wątroby. W trzech badaniach kontrolowanych placebo u jednego pacjenta z grupy przyjmującej placebo i u jednego pacjenta z grupy otrzymującej lek doszło do wzrostu wartości parametrów wątrobowych w stopniu 4. [33].

W badaniu RAISE [17] większą częstość występowania nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych wątroby i dróg żółciowych zgłaszano u pacjentów leczonych eltrombopagiem (13%) niż u otrzymujących placebo (7%). Chociaż eltrombopag był ogólnie dobrze tolerowany podczas leczenia w tym badaniu, to odnotowano przemijające zwiększenie aktywności ALT i stężenia pośredniej bilirubiny, prawdopodobnie związane z metabolizmem zarówno leku, jak i bilirubiny przez UGT1A.

W 2019 roku opublikowano wyniki badania tureckiego dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania eltrombopagu w leczeniu ITP. Do retrospektywnej kohorty włączono łącznie 285 pacjentów z tym schorzeniem (187 kobiet, 65,6%; 98 mężczyzn, 34,4%) obserwowanych w 55 ośrodkach. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były bóle głowy (21,6%), osłabienie (13,7%), hepatotoksyczność (11,8%) i zakrzepica (5,9%). Wszystkie nieprawidłowości związane

z aminotransferazami ustąpiły, jednakże przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia eltrombopagiem należy monitorować aktywność aminotransferaz i wartość bilirubiny, a w razie konieczności przerwać leczenie. W niniejszym badaniu u żadnego z pacjentów nie wystąpiło znaczące podwyższenie wyników prób wątrobowych, które wymagałyby trwałego odstawienia leku [34].

Producent leku zaleca oznaczenie aktywności AST i ALT przed włączeniem eltrombopagu oraz co 2 tygodnie w okresie dostosowywania dawki, a następnie co miesiąc po ustaleniu stałej dawki. Jeśli dojdzie do podwyższenia stężenia bilirubiny, to należy przeprowadzić badanie jej frakcji. W przypadku nieprawidłowych wyników badań czynności wątroby oznaczenia należy powtórzyć po 3–5 dniach. W programie lekowym zalecono, by nie stosować eltrombopagu u pacjentów z ITP z zaburzeniami czynności wątroby (≥ 5 w skali Childa-Pugha). W przypadku zwiększenia się aktywności ALT powyżej 3-krotności górnej granicy referencyjnej oraz utrzymywania się tej tendencji przez ponad 4 tygodnie lub wystąpienia objawów klinicznych niewydolności wątroby leczenie należy odstać.

Podsumowując, eltrombopag jest dobrze tolerowany, a objawy niepożądane dotyczące wątroby są łagodne, odwracalne i niezbyt częste. Należy jednak pamiętać o monitorowaniu parametrów wątrobowych oraz odpowiedniej reakcji w przypadku wystąpienia nieprawidłowości.

Farmakoterapia eltrombopagiem a ryzyko rozwoju zaćmy

Stosowanie każdego leku niesie ze sobą możliwość wystąpienia działań niepożądanych. Ogólnoustrojowe podawanie GKS, powszechnie stosowanych w leczeniu pierwszego rzutu ITP, wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zaćmy. Eltrombopag, doustny, niepeptydowy TPO-RA, jest zatwierdzony do leczenia przewlekłej ITP. W badaniach przedklinicznych eltrombopagu u młodych gryzoni wykazano ryzyko rozwoju zaćmy po dawkach co najmniej 4 razy większych niż ekspozycja kliniczna u ludzi. Nie dowiedziono takiego związku w badaniach nad psami [34].

Potencjał związku między leczeniem eltrombopagiem a zwiększonym ryzykiem zaćmy oceniano w 5 badaniach klinicznych dotyczących przewlekłej ITP [35]. Przeanalizowano dane z pięciu badań: dwóch trwających 6 tygodni badań kontrolowanych placebo, TRA100773A (faza II) i TRA100773B (faza III); trwającego 6 miesięcy, kontrolowanego placebo badania III fazy (RAISE); badania II fazy z trzema

przerwanymi cyklami leczenia trwającymi do 6 tygodni (REPEAT) oraz trwającego badania rozszerzającego (EXTEND, dane od czerwca 2006 do lutego 2010 r.). Monitorowanie okulistyczne obejmowało ocenę historii zdrowia oczu i czynników ryzyka zaćmy, takich jak przewlekłe stosowanie GKS, oraz pełne badanie okulistyczne, w tym ocenę soczewki za pomocą protokołu oceny zmętnienia soczewki w badaniu *Age-Related Eye Disease Study* (AREDS) (AREDS Research Group, 2001). Badania okulistyczne przeprowadzono na początku leczenia, często w trakcie leczenia i 6 miesięcy po przerwaniu terapii. Powołano Komitet ds. Zdarzeń Klinicznych (CEC, *Clinical Events Committee*), złożony się z trzech zewnętrznych okulistów, aby zapewnić zewnętrzną ocenę medyczną danych dotyczących problemów okulistycznych w ramach programu eltrombopagu. Komitet ten orzekł o obecności lub braku zaćmy na podstawie uzyskanych danych i, o ile było to możliwe, przypisywał potencjalne powiązanie z badanym lekiem. Stwierdzono, że wyjściowo u 47 z 392 pacjentów (12%) wcześniej występowała zaćma.

We wszystkich badaniach przewlekłe stosowanie GKS było najczęściej zgłaszanym czynnikiem ryzyka zaćmy, stwierdzanym u 62% pacjentów poddanych ocenie czynników ryzyka. Po wydaniu orzeczenia przez CEC w dwóch 6-tygodniowych badaniach u 2 z 49 pacjentów otrzymujących placebo (4%) i 6 z 112 pacjentów leczonych eltrombopagiem (5%) wystąpił incydent zaćmy lub jej progresja. Wszystkich 8 pacjentów zgłosiło wcześniejsze stosowanie GKS, a 7 z 8 zgłosiło co najmniej jeden czynnik ryzyka zaćmy podczas pierwszego badania okulistycznego.

W badaniu RAISE u 6 z 61 pacjentów otrzymujących placebo (10%) i 11 z 135 pacjentów leczonych eltrombopagiem (8%) wystąpiła zaćma lub jej progresja. Wszystkich 17 pacjentów zgłosiło wcześniejsze stosowanie GKS, zidentyfikowanych jako czynnik ryzyka w początkowym badaniu okulistycznym.

W badaniu REPEAT CEC ujawnił 2 z 66 pacjentów z potencjalnymi objawami zaćmy; biorąc pod uwagę dodatkowe czynniki ryzyka u obu pacjentów, CEC stwierdził, że w badaniu nie ma dowodów na zwiększone ryzyko wystąpienia zaćmy związane z lekiem. W trwającym rozszerzonym badaniu eltrombopagu u 25 z 299 pacjentów (8%) wystąpiła zaćma lub progresja choroby. Dwudziestu pacjentów zgłosiło co najmniej jeden czynnik ryzyka zaćmy, a 24 pacjentów udokumentowało stosowanie GKS. Ocena przez CEC danych okulistycznych z kontrolowanych placebo badań leku

w przewlekłej ITP wykazała, że u podobnego odsetka pacjentów w grupach otrzymujących placebo i badany lek wystąpił incydent zaćmy lub jej progresja.

W badaniu rozszerzonym z udziałem pacjentów stosujących eltrombopag przez ponad 3 lata odsetek pacjentów z zaćmą był podobny do obserwowanego w badaniach kontrolowanych placebo (mimo znaczącej różnicy w ekspozycji na lek). Na podstawie danych okulistycznych zweryfikowanych do tej pory przez CEC nie ma dowodów na zwiększone ryzyko wystąpienia zaćmy lub jej progresji u pacjentów z przewlekłą ITP leczonych eltrombopagiem.

W wynikach francuskiego badania retrospektywnego, opublikowanych w 2020 roku, w którym przeanalizowano 8464 chorych leczonych z powodu ITP, spośród których 573 osoby przebyły operację okulistyczną z powodu zaćmy, nie stwierdzono zwiększonego ryzyka rozwoju choroby u osób stosujących eltrombopag [36].

Możliwego związku między lekiem a zaćmą nie wykluczono całkowicie i jest on monitorowany. Należy również pamiętać, że większość pacjentów z ITP otrzymywała duże dawki GKS, które są silnym czynnikiem rozwoju tego schorzenia. Obecnie, według programu lekowego obowiązującego w Polsce, dotyczącego stosowania eltrombopagu u pacjentów z ITP, zaleca się wykonywanie badania okulistycznego co 3 miesiące.

Farmakoterapia eltrombopagiem a ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych

Na początku należy odpowiedzieć sobie na pytanie, czy ITP jest wyłącznie skazą krwotoczną. Otóż okazuje się, że nie. W czterech dużych badaniach epidemiologicznych wykazano, że u pacjentów z przewlekłą ITP częściej występują epizody zakrzepowo-zatorowe (TE, *thromboembolism*) w porównaniu z grupami kontrolnymi, obejmującymi osoby niechorujące na ITP i rekrutujące się albo z populacji ogólnej, albo spośród pacjentów zarejestrowanych w ogólnych bazach lekarskich (ang. *clinical practice*) [37–40]. W omawianych badaniach ryzyko wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (VTE, *venous thromboembolism*) było zwiększone około 2-krotnie u chorych na ITP w porównaniu z osobami grup kontrolnych; pacjenci powyżej 50.–60. roku życia oraz osoby po przebytej splenektomii były szczególnie narażone na rozwój VTE [40]. Jeśli chodzi o tętniczą chorobę zakrzepowo-zatorową (ATE, *arterial thromboembolism*), to zaobserwowano częstsze występowanie ATE u chorych na przewlekłą ITP w porównaniu

z osobami z grup kontrolnych, ale różnice nie były istotne statystycznie [37, 40].

Istnieje wiele potencjalnych czynników ryzyka wystąpienia epizodu TE u chorych na przewlekłą ITP. Oprócz wcześniej wspomnianego starszego wieku i splenektomii, do takich czynników ryzyka zalicza się między innymi obecność przeciwciał antyfosfolipidowych, współistnienie wrodzonej trombofilii, pozytywny wywiad VTE lub ATE, a także leki stosowane w terapii ITP, w tym z grupy TPO-RA, których mechanizm działania polega na zwiększeniu w krwiobiegu liczby młodych, bardziej aktywnych PLT [41].

W badaniu Saleh i wsp. [42], w którym 299 pacjentów leczono eltrombopagiem przez okres do 3 lat, zanotowano 20 potwierdzonych i jeden prawdopodobny epizod TE u 16 (5%) pacjentów. Spośród 20 epizodów TE 9 (45%) stanowiła zakrzepica żył głębokich (DVT, *deep vein thrombosis*), 5 (25%) — niedokrwienie mózgu, 4 (20%) — zawał serca (MI, *myocardial infarction*), a 3 (15%) — zator tętnicy płucnej (PE, *pulmonary embolism*). Łączna zapadalność na epizody TE wyniosła 3,17 na 100 osobolat (95-proc. przedział ufności [CI, *confidence interval*]: 1,81–5,15).

W badaniu Wong i wsp. [31], w którym 302 pacjentów z przewlekłą ITP otrzymywało eltrombopag przez medianę 2,37 roku, zanotowano 24 epizody TE (14 ATE i 10 VTE) u 19 (6,3%) chorych. Łączna zapadalność na epizody TE wyniosła 2,69 na 100 osobolat (95% CI: 1,67–4,11). Spośród 19 pacjentów, u których rozwinęły się epizody TE, 9 (47%) chorych było po splenektomii. W analizie *post-hoc* wykazano, że zdecydowana większość epizodów TE wystąpiła w pierwszym roku stosowania eltrombopagu.

Oba wymienione badania były badaniami przedłużonymi (ang. *extension study*). Pacjenci przechodzili do nich bezpośrednio z ukończonych uprzednio badań klinicznych, a do udziału w badaniach przedłużonych nie kwalifikowano pacjentów z epizodami TE doznanymi uprzednio. Jeśli zliczyć łącznie epizody TE z badań pierwotnych i przedłużonych, to zapadalność na TE jest większa i w badaniu Wonga i wsp. [31] wynosi nie 2,9, ale 3,4 na 100 osobolat. Dla porównania, łączna zapadalność na TE (zliczona z badań pierwotnych i przedłużonych) w przypadku drugiego TPO-RA — romiplostimu wyniosła 4,1–7,5 na 100 osobolat [41]. Warto dodać, że Moulis i wsp. [43] w swej analizie porównawczej nie wykazali różnic w wielkości ryzyka rozwoju TE między romiplostymem a eltrombopagiem (iloraz szans [OR, *odds ratio*] 1,45; 95% CI: 0,48–4,45).

Podsumowując, stosowanie TPO-RA, w tym eltrombopagu, wydaje się zwiększać ryzyko wy-

stąpienia TE u pacjentów chorujących na ITP [44]. Należy jednak podkreślić, że jakość danych naukowych, na których oparto to stwierdzenie, jest bardzo niska. O ile bowiem wiadomo dość dokładnie, jakie jest ryzyko wystąpienia TE w trakcie stosowania TPO-RA, o tyle dane na temat rzeczywistej częstości TE u chorujących na przewlekłą ITP i stosujących inne leki niż TPO-RA są jedynie szacunkowe i oparte na retrospektywnych badaniach o niskiej jakości i rejestrach, które odbiegają od dzisiejszych standardów naukowych. Niezależnie jednak od tych zastrzeżeń, należy podkreślić, że u każdego pacjenta z przewlekłą ITP przed zastosowaniem takiej czy innej formy farmakoterapii należy oszacować profil prokrwotoczny i prozakrzepowy oraz ocenić, czy korzyść wynikająca z włączenia leków wpływających na zwiększenie liczby PLT przeważa nad ryzykiem wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych. Warto także nadmienić, że u chorujących na przewlekłą ITP można zastosować leki przeciwzakrzepowe zgodnie ze wskazaniami, o ile liczba PLT wynosi co najmniej 50 G/l i nie ma objawów skazy krwotocznej.

Farmakoterapia eltrombopagiem a ryzyko włóknienia szpiku kostnego

Zwiększona liczba włókien retikulinowych w szpiku występuje w nowotworach oraz chorobach autoimmunologicznych i może prowadzić do sytuacji klinicznej podobnej jak w pierwotnej mielofibrozie. U 40% pacjentów z przewlekłą ITP poddanych innym terapiom niż TPO-RA stwierdza się obecność włókien retikulinowych w szpiku, przy czym w stopniu łagodnym u 38,5% [45]. Długoczasowa stymulacja megakariocytów poprzez aktywację receptora dla trombopoetyny teoretycznie może nasilać zjawisko włóknienia szpiku (MF, *myelofibrosis*), niezależnie od rodzaju cząsteczki TPO-RA. W protokołach badań klinicznych RAISE, REPEAT i EXTEND, w których oceniano bezpieczeństwo i skuteczność eltrombopagu, obecność erytroblastów lub innych młodszych form w morfologii z rozmazem automatycznym była wskazaniem do wykonania rozmazu mikroskopowego krwi, a w dalszej kolejności do przeprowadzenia trepanobiopsji. Włóknienie szpiku oceniano zgodnie z obowiązującą wówczas czterostopniową skalą europejskiego konsensusu. Odpowiednio stopnie MF-0 i MF-1 wyrażają brak lub łagodne włóknienie retikulinowe, które nie ma istotnego znaczenia klinicznego.

W badaniu RAISE 135 chorych leczono eltrombopagiem; u czterech z nich podczas terapii wykonano kontrolnie trepanobiopsję. U jednego pacjenta

stwierdzono obecność włókien retikulinowych w stopniu MF-2 [46]. W badaniu EXTEND z kolei rutynowo u każdego pacjenta wykonywano trepanobiopsję. W badaniu EXTEND podczas \leq 5,5-letniej terapii eltrombopagiem, zgodnie z protokołem, wykonano 232 trepanobiopsje u 117 pacjentów [45]. Podczas terapii u 98% uczestników nie obserwowano istotnego klinicznie odsetka włókien retikulinowych. Dwóch chorych odstąpiło od terapii eltrombopagiem z powodu MF w stopniu umiarkowanym (MF-2). Po zaprzestaniu leczenia u jednego z nich w kontrolnej trepanobiopsji stwierdzono prawidłowy obraz patomorfologiczny szpiku [45].

W latach 2010–2014 u pacjentów z przewlekłą ITP prowadzono jeszcze jedno otwarte, wielośrodkowe badanie kliniczne służące ocenie MF po trwającej 2 lata terapii eltrombopagiem. W kontrolnej trepanobiopsji u 150 spośród 159 uczestników stwierdzono MF-0, łagodne włóknienie w skali MF-1 wystąpiło u 9 osób, nie obserwowano włóknienia MF-2 ani MF-3 [47].

Podsumowując, włóknienie retikulinowe szpiku związane z leczeniem eltrombopagiem wydaje się marginalnym problemem; dotyczy niewielkiej grupy pacjentów, a w niektórych sytuacjach klinicznych po zaprzestaniu terapii jest zjawiskiem odwracalnym.

Na co należy zwrócić uwagę podczas terapii eltrombopagiem u pacjentów pediatrycznych?

Zasady postępowania terapeutycznego u dzieci z utrzymującą się przewlekłą ITP są zasadniczo takie same jak u dorosłych. Wprowadzenie do praktyki klinicznej eltrombopagu u dzieci stanowi milowy krok w zakresie terapii ITP, niestety, jak dotąd, dostępny wyłącznie w przewlekłej jej postaci, choć pediatrzy, powołując się na własne doświadczenie, a także zalecenia międzynarodowe, postulują konieczność włączenia tej terapii już w przetrwałej postaci ITP.

Leczenie ITP u dzieci jest szczególnie trudne, gdyż, lecząc dziecko, należy jednocześnie uświadomić i przekonać jego opiekunów, że celem terapii jest osiągnięcie liczby PLT powyżej 50 G/l, a trwałe utrzymywanie się tej wartości powyżej 150 G/l u tych chorych nie zawsze jest możliwe. To pierwsza istotna różnica terapii przewlekłej ITP u dorosłych i dzieci.

Terapia przewlekłej ITP u dzieci za pomocą eltrombopagu z jednej strony wykazuje dużą skuteczność i poprawę jakości życia, ale z drugiej stanowi istotne wyzwanie dla pacjenta i jego opie-

kunów, mających — w związku z przestrzeganiem zaleceń lekarskich (*compliance*) — ogromny wpływ na skuteczność terapii. Zalecana dawka początkowa eltrombopagu wynosi 50 mg raz/dobę u dzieci w wieku 6–17 lat. W przypadku pacjentów pochodzenia wschodnioazjatyckiego (takich jak Chińczycy, Japończycy, Tajwańczycy, Koreańczycy lub Tajowie) leczenie eltrombopagiem należy rozpocząć od zmniejszonej dawki 25 mg raz na dobę i 25 mg raz/dobę u dzieci w wieku 1–5 lat (ChPL). Po rozpoczęciu leczenia eltrombopagiem dawkę trzeba dostosować tak, aby osiągnąć i utrzymać liczbę PLT co najmniej 50 000/ μ l, konieczną do zmniejszenia ryzyka krwawienia. Nie wolno przekraczać dawki 75 mg/dobę [14].

Zgodnie z ChPL eltrombopag dawkuje się doustnie codziennie, przynajmniej 2 godziny przed lub 4 godziny po jakimkolwiek innym spożywanym produkcie z następujących kategorii: środki zobojętniające kwas żołądkowy, nabiał (lub inne produkty żywieniowe zawierające wapń) [14]. Zalecenia te stanowią ogromne wyzwanie dla dziecka i jego rodziców, wpływając na skuteczność terapii i dlatego w trakcie każdej wizyty pacjenta w szpitalu problem ten powinien być szeroko omówiony.

Dodatkowym problemem w leczeniu ITP u dzieci jest fakt, że w ramach programu „Leczenie pediatrycznych chorych na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3)” eltrombopag dostępny pozostaje w postaci tabletek, których nie wolno kruszyć ani dzielić, co w przypadku małych dzieci stanowi bardzo istotny problem z przyjmowaniem leku. Jest to przyczyną apeli pediatrów o poszerzenie programu o postać leku w proszku do sporządzania zawiesiny doustnej, która nie tylko ułatwiłaby podawanie leku, ale także pozwoliła na jego dokładne dawkowanie. Należy pamiętać, że u dzieci leczonych zawiesiną, ze względu na lepszy *compliance* i łatwiejsze przyjmowanie leku, możliwa jest większa ekspozycja na eltrombopag niż gdy lek podaje się w postaci tabletek. Mając to na względzie, przy zmianie postaci leku z tabletek na proszek do sporządzania zawiesiny doustnej i odwrotnie należy przez 2 tygodnie kontrolować co tydzień liczbę PLT [48].

Podczas leczenia eltrombopagiem należy regularnie kontrolować kliniczne parametry hematologiczne i parametry czynności wątroby oraz modyfikować dawkę leku na podstawie liczby PLT. Raz w tygodniu należy oznaczać pełną morfologię krwi, aż do osiągnięcia stabilnej liczby PLT (≥ 50 G/l przez co najmniej 4 tyg.). Od tego momentu pełną morfologię, włącznie z liczbą PLT oraz rozmazem krwi obwodowej, należy wykonywać raz w miesiącu [14].

Mówiąc o modyfikacjach dawek, warto podkreślić, że u dzieci częściej niż u dorosłych dochodzi do wystąpienia różnych infekcji wirusowych (głównie górnych dróg oddechowych), które z kolei prowadzą do czasowego obniżenia liczby PLT i zaprzeczenia efektów dotychczasowej terapii eltrombopagiem. Zwiększenie dawki eltrombopagu lub dodanie do niej niewielkiej dawki GKS (5–10 mg/d. przez maks. 5 dni) przyczynia się na ogół do stabilizacji liczby PLT u dzieci. W celu ograniczenia spadku tej liczby czasie infekcji nie zaleca się przetaczania preparatów immunoglobulin [3, 49].

Zgodnie z cytowanym programem przerwanie leczenia eltrombopagiem u dzieci powinno nastąpić, jeśli po 4 tygodniach jego podawania w dawce 75 mg/dobę liczba PLT nie zwiększy się do poziomu, który pozwala uniknąć klinicznie istotnego krwawienia, a także w przypadku nadwrażliwości na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą albo gdy dojdzie do zaburzenia czynności wątroby (≥ 5 w skali Childa-Pugha) czy też do zwiększenia aktywności ALT (> 3 -krotności górnej granicy normy dla lokalnego laboratorium) i będzie ono narastać lub utrzymywać się 4 tygodnie lub dłużej.

Istotną różnicą w terapii ITP u dzieci i dorosłych jest podejście do problemu splenektomii. Mimo że odsetek odpowiedzi na tę procedurę wynosi do 70%, to jednak rola śledziona w procesach odpornościowych u dziecka, nieodwracalność tego zabiegu, brak możliwości przewidzenia korzyści klinicznych i potencjalne ryzyko rozwoju sepsy oraz innych poważnych działań niepożądanych przemawiają za niewykonywaniem jej u dzieci. W wytycznych *American Society of Hematology* (ASH) rekomenduje się odłożenie zabiegu na co najmniej 12 miesięcy od stwierdzenia braku skuteczności leczenia standardowego [3, 50].

Jak widać, eltrombopag jest lekiem, który nie tylko zmienił spojrzenie na ITP oraz szanse wyleczenia dzieci, ale także doprowadził do zmniejszenia liczby splenektomii.

Podsumowanie

Leki z grupy TPO-RA eltrombopag i romiplostym (od 2008 r. rejestracja FDA, rejestracja Europejskiej Agencji Leków [EMA, *European Medicines Agency*], odpowiednio, w 2010 i 2009 r.) oraz awatrombopag (od 2019 r., rejestracja FDA, a od 2021 r. rejestracja w Europie) wykazują dużą skuteczność i odmieniły los chorych na ITP [4, 44, 51–53]. W praktyce klinicznej ważne jest, że zmiana jednego TPO-RA na inny uzasadniona

brakiem odpowiedzi na leczenie, fluktuacją liczby PLT czy wyborem chorego w 50–75% przypadków umożliwiła zwiększenie liczby PLT [54, 55].

Patomechanizm ITP nie jest w pełni poznany, ale w ostatnich latach lawinowo zwiększa się liczba publikacji na ten temat, których autorzy wskazują na różny sposób interakcji trombopoetyny z jej receptorami na PLT i megakariocytach [56, 57], zaangażowanie komórek immunologicznie kompetentnych w przyspieszoną eliminację płytek krwi [58, 59] czy udział cytokin w tym procesie [60–63].

Wpływ TPO-RA na układ hemostazy w ITP nie polega tylko na zwiększeniu liczby PLT. Na podstawie analizy 12 badań obserwacyjnych z udziałem 305 pacjentów zwrócono uwagę, że następuje wzmocnienie czynności PLT: tworzą się agregaty płytek z monocytami, wzrasta ekspresja glikoproteiny VI oraz następuje zwiększenie adhezji PLT i przyspieszone tworzenie skrzepu [64].

Warto zauważyć, że TPO-RA przyczyniają się również do długotrwałej poprawy odpowiedzi immunologicznej. Udowodniono, że zwiększają aktywność komórek T regulatorowych [65] i komórek B regulatorowych [66] oraz transformującego czynnika wzrostu beta ($TGF-\beta$, *transforming growth factor beta*) [67], jak również modyfikują receptory Fc na monocytach, zmniejszając zdolność fagocytowania PLT [68].

W bardzo ciekawej pracy z 2020 roku zasygnalizowano, że TPO-RA u myszy z ITP zwiększyły liczbę PLT oraz obniżyły miano przeciwciał przeciwpłytkowych [69].

W niniejszym opracowaniu przedstawiono przyczyny prowadzące do rozwoju ITP, podstawy ustalenia rozpoznania, odpowiedź na dotychczasowe leczenie oraz szczegółowo omówiono kwalifikację pacjentów do leczenia eltrombopagiem, kontrolę terapii, kojarzenie eltrombopagu z innymi lekami oraz ocenę możliwych objawów niepożądanych i zapobieganie im. Zwrócono szczególną uwagę na dostosowanie dawki eltrombopagu do aktualnej liczby PLT i stanu pacjenta.

W 2021 roku opublikowano konsensus dotyczący sposobu zmniejszania dawki TPO-RA, monitorowania pacjentów, odstawienia leku i w miarę potrzeby wznowienia leczenia [70].

W ostatnio wydanych zaleceniach zwrócono uwagę, że zakażenie SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) u chorych na ITP leczonych TPO-RA lub splenektomizowanych może się przyczynić do nieznacznego zwiększenia ryzyka powikłań zakrzepowych żylnych i tętniczych [71].

Trudno spekulować, jakie będzie leczenie ITP w przyszłości. Zapewne dołączą nowe leki z grupy TPO-RA. Obiecujące wyniki uzyskuje się w przypadku stosowania fostamatinibu — inhibitora śledzionowej kinazy tyrozynowej (SYK, *spleen tyrosine kinase*), a w trakcie badań pozostają między innymi leki blokujące receptor FcRn (rozanolixizumab i efgartigimod).

Konflikt interesów

Krzysztof Chojnowski: współpraca w zakresie wygłaszania wykładów i/lub udziału w kongresach z firmami: Amgen, NovoNordisk, Shire/Takeda, CSL Behring, Sobi, Novartis, Roche. Maria Podolak-Dawidziak: współpraca w zakresie wygłaszania wykładów, udziału w konferencjach, doradztwa z firmami: Amgen, Novartis. Pozostali autorzy nie deklarują konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

- Matzdorff A, Meyer O, Ostermann H, et al. Immune thrombocytopenia — current diagnostics and therapy: recommendations of a Joint Working Group of DGHO, ÖGHO, SGH, GPOH, and DGTI. *Oncol Res Treat.* 2018; 41(Suppl 5): 1–30.
- Neunert C, Noroozi N, Norman G, et al. Severe bleeding events in adults and children with primary immune thrombocytopenia: a systematic review. *J Thromb Haemost.* 2015; 13(3): 457–464, doi: [10.1111/jth.12813](https://doi.org/10.1111/jth.12813), indexed in Pubmed: [25495497](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25495497/).
- Neunert C, Terrell D, Arnold D, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv.* 2019; 3(23): 3829–3866, doi: [10.1182/bloodadvances.2019000966](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019000966).
- Provan D, Arnold DM, Bussel JB, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv.* 2019; 3(22): 3780–3817, doi: [10.1182/bloodadvances.2019000812](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019000812), indexed in Pubmed: [31770441](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31770441/).
- Cantoni S, Carpenedo M, Mazzucconi MG, et al. Alternate use of thrombopoietin receptor agonists in adult primary immune thrombocytopenia patients: A retrospective collaborative survey from Italian hematology centers. *Am J Hematol.* 2018; 93(1): 58–64, doi: [10.1002/ajh.24935](https://doi.org/10.1002/ajh.24935), indexed in Pubmed: [28983953](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28983953/).
- Kuter DJ. The biology of thrombopoietin and thrombopoietin receptor agonists. *Int J Hematol.* 2013; 98(1): 10–23, doi: [10.1007/s12185-013-1382-0](https://doi.org/10.1007/s12185-013-1382-0), indexed in Pubmed: [23821332](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23821332/).
- Zawilska K. Pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ITP) — początek ery agonistów receptora trombopoetyny. *Post Nauk Med.* 2011; 24(7): 577–584.
- Erickson-Miller CL, Delorme E, Tian SS, et al. Preclinical activity of eltrombopag (SB-497115), an oral, nonpeptide thrombopoietin receptor agonist. *Stem Cells.* 2009; 27(2): 424–430, doi: [10.1634/stemcells.2008-0366](https://doi.org/10.1634/stemcells.2008-0366), indexed in Pubmed: [19038790](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19038790/).
- Jenkins JM, Williams D, Deng Y, et al. Phase 1 clinical study of eltrombopag, an oral, nonpeptide thrombopoietin receptor agonist. *Blood.* 2007; 109(11): 4739–4741, doi: [10.1182/blood-2006-11-057968](https://doi.org/10.1182/blood-2006-11-057968), indexed in Pubmed: [17327409](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17327409/).

10. Garnock-Jones KP, Keam SJ. Eltrombopag. *Drugs*. 2009; 69(5): 567–576, doi: [10.2165/00003495-200969050-00005](https://doi.org/10.2165/00003495-200969050-00005), indexed in Pubmed: [19368418](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19368418/).
11. Cheng G. Eltrombopag, a thrombopoietin-receptor agonist in the treatment of adult chronic immune thrombocytopenia: a review of the efficacy and safety profile. *Ther Adv Hematol*. 2012; 3(3): 155–164, doi: [10.1177/2040620712442525](https://doi.org/10.1177/2040620712442525), indexed in Pubmed: [23556122](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23556122/).
12. Ganima W, Cooper N, Rodeghiero F, et al. Thrombopoietin receptor-agonists: ten years later. *Haematologica*. 2019; 104(6): 1112–1123, doi: [10.3324/haematol.2018.212845](https://doi.org/10.3324/haematol.2018.212845), indexed in Pubmed: [31073079](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31073079/).
13. Rodeghiero F, Ruggeri M. Treatment of immune thrombocytopenia in adults: the role of thrombopoietin-receptor agonists. *Semin Hematol*. 2015; 52(1): 16–24, doi: [10.1053/j.seminhematol.2014.10.006](https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2014.10.006), indexed in Pubmed: [25578415](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25578415/).
14. Charakterystyka produktu leczniczego. Revolade. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/revolade-epar-product-information_pl.pdf (June 30, 2021).
15. Jarosz M. ed. Normy żywienia dla populacji Polski. Instytut Żywności i Żywienia, Warszawa 2020.
16. Przygoda B, Kunachtowicz H, Nadolna I, Iwanow K. Wartość odżywcza wybranych produktów spożywczych i typowych potraw. Wydanie 7. PZWL, Warszawa 2019.
17. Cheng G, Saleh MN, Marcher C, et al. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. *Lancet*. 2011; 377(9763): 393–402, doi: [10.1016/S0140-6736\(10\)60959-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60959-2), indexed in Pubmed: [20739054](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20739054/).
18. Tomiyama Y, Miyakawa Y, Okamoto S, et al. A lower starting dose of eltrombopag is efficacious in Japanese patients with previously treated chronic immune thrombocytopenia. *J Thromb Haemost*. 2012; 10(5): 799–806, doi: [10.1111/j.1538-7836.2012.04695.x](https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2012.04695.x), indexed in Pubmed: [22409309](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22409309/).
19. Zawilska K, Podolak-Dawidziak M, Chojnowski K, et al. Polskie zalecenia postępowania w pierwotnej małopłytkowości immunologicznej, opracowane przez Grupę ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Transfuzjologów i Hematologów. *Pol Arch Med Wewn*. 2010; 120(Suppl).
20. González-López TJ, Fernández-Fuertes F, Hernández-Rivas JA, et al. Efficacy and safety of eltrombopag in persistent and newly diagnosed ITP in clinical practice. *Int J Hematol*. 2017; 106(4): 508–516, doi: [10.1007/s12185-017-2275-4](https://doi.org/10.1007/s12185-017-2275-4), indexed in Pubmed: [28667351](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28667351/).
21. González-López TJ, Pascual C, Álvarez-Román MT, et al. Successful discontinuation of eltrombopag after complete remission in patients with primary immune thrombocytopenia. *Am J Hematol*. 2015; 90(3): E40–E43, doi: [10.1002/ajh.23900](https://doi.org/10.1002/ajh.23900), indexed in Pubmed: [25400215](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25400215/).
22. Poston JN, Gernsheimer TB. Glucocorticoids promote response to thrombopoietin-receptor agonists in refractory ITP: a case series. *Int J Hematol*. 2019; 110(2): 255–259, doi: [10.1007/s12185-019-02638-6](https://doi.org/10.1007/s12185-019-02638-6), indexed in Pubmed: [30972617](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30972617/).
23. Magro D, Levato L, Eugenio P, et al. Highdose dexamethasone and eltrombopag in chronic immune thrombocytopenia: a single institution experience. <https://library.eshaweb.org/eha/2016/21st/134990/stefano.molica.high-dose.dexamethasone.and.eltrombopag.in.chronic.immune.html?f=m3> (June 9, 2021).
24. Ahmed M, Yassin MA, Abdelmahmoud E. Steroid-refractory chronic idiopathic thrombocytopenic purpura responding to combination therapy with eltrombopag and rituximab. *Cureus*. 2020; 12(9): e10305, doi: [10.7759/cureus.10305](https://doi.org/10.7759/cureus.10305), indexed in Pubmed: [33052268](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33052268/).
25. Anwer F, Yun S, Nair A, et al. Severe refractory immune thrombocytopenia successfully treated with high-dose pulse cyclophosphamide and eltrombopag. *Case Rep Hematol*. 2015; 2015: 583451, doi: [10.1155/2015/583451](https://doi.org/10.1155/2015/583451), indexed in Pubmed: [26180646](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26180646/).
26. Mahévas M, Gerfaud-Valentin M, Moulis G, et al. Characteristics, outcome, and response to therapy of multirefractory chronic immune thrombocytopenia. *Blood*. 2016; 128(12): 1625–1630, doi: [10.1182/blood-2016-03-704734](https://doi.org/10.1182/blood-2016-03-704734), indexed in Pubmed: [27354722](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27354722/).
27. Kuter DJ, Begley CG. Recombinant human thrombopoietin: basic biology and evaluation of clinical studies. *Blood*. 2002; 100(10): 3457–3469, doi: [10.1182/blood.V100.10.3457](https://doi.org/10.1182/blood.V100.10.3457), indexed in Pubmed: [12411315](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12411315/).
28. Cooper N, Kruse A, Kruse C, et al. Immune thrombocytopenia (ITP) World Impact Survey (I-WISH): impact of ITP on health-related quality of life. *Am J Hematol*. 2021; 96(2): 199–207, doi: [10.1002/ajh.26036](https://doi.org/10.1002/ajh.26036), indexed in Pubmed: [33107998](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33107998/).
29. Puavilai T, Thadanipon K, Rattanasiri S, et al. Treatment efficacy for adult persistent immune thrombocytopenia: a systematic review and network meta-analysis. *Br J Haematol*. 2020; 188(3): 450–459, doi: [10.1111/bjh.16161](https://doi.org/10.1111/bjh.16161), indexed in Pubmed: [31423574](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31423574/).
30. Cameron PU, Jones P, Gorniak M, et al. Splenectomy associated changes in IgM memory B cells in an adult spleen registry cohort. *PLoS One*. 2011; 6(8): e23164, doi: [10.1371/journal.pone.0023164](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0023164), indexed in Pubmed: [21829713](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21829713/).
31. Wong RSM, Saleh MN, Khelif A, et al. Safety and efficacy of long-term treatment of chronic/persistent ITP with eltrombopag: final results of the EXTEND study. *Blood*. 2017; 130(23): 2527–2536, doi: [10.1182/blood-2017-04-748707](https://doi.org/10.1182/blood-2017-04-748707), indexed in Pubmed: [29042367](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29042367/).
32. Kühne T, Imbach P. Eltrombopag: an update on the novel, non-peptide thrombopoietin receptor agonist for the treatment of immune thrombocytopenia. *Ann Hematol*. 2010; 89(Suppl 1): 67–74, doi: [10.1007/s00277-010-0953-x](https://doi.org/10.1007/s00277-010-0953-x), indexed in Pubmed: [20405290](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20405290/).
33. Nieto M, Calvo G, Hudson I, et al. The European Medicines Agency review of eltrombopag (Revolade) for the treatment of adult chronic immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura: summary of the scientific assessment of the Committee for Medicinal Products for Human Use. *Haematologica*. 2011; 96(9): e33–e40, doi: [10.3324/haematol.2011.048819](https://doi.org/10.3324/haematol.2011.048819), indexed in Pubmed: [21712542](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21712542/).
34. Çekdemir D, Güvenç S, Özdemirkıran F, et al. A multi-center study on the efficacy of eltrombopag in management of refractory chronic immune thrombocytopenia: a real-life experience. *Turk J Haematol*. 2019; 36(4): 230–237, doi: [10.4274/tjh.galenos.2019.2018.0307](https://doi.org/10.4274/tjh.galenos.2019.2018.0307), indexed in Pubmed: [31327186](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31327186/).
35. Cooper N, Wong R, Brainsky A, et al. Rate of cataracts across the eltrombopag clinical studies in patients with chronic immune thrombocytopenia. *Blood*. 2011; 118(21): 1164–1164, doi: [10.1182/blood.v118.21.1164.1164](https://doi.org/10.1182/blood.v118.21.1164.1164).
36. Lafaurie M, Baricault B, Soler V, et al. No increased risk of cataract in adult patients with primary immune thrombocytopenia treated with eltrombopag. A French nationwide nested case-control study. *Br J Haematol*. 2020; 189(4): e137–e140, doi: [10.1111/bjh.16561](https://doi.org/10.1111/bjh.16561), indexed in Pubmed: [32155284](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32155284/).
37. Sarpatwari A, Bennett D, Logie JW, et al. Thromboembolic events among adult patients with primary immune thrombocytopenia in the United Kingdom General Practice Research Database. *Haematologica*. 2010; 95(7): 1167–1175, doi: [10.3324/haematol.2009.018390](https://doi.org/10.3324/haematol.2009.018390).
38. Enger C, Bennett D, Forssen U, et al. Comorbidities in patients with persistent or chronic immune thrombocytopenia. *Int J Hematol*. 2010; 92(2): 289–295, doi: [10.1007/s12185-010-0636-3](https://doi.org/10.1007/s12185-010-0636-3).

39. Severinsen MT, Cramer Engebjerg M, Körmendiné Farkas D, et al. Risk of venous thromboembolism in patients with primary chronic immune thrombocytopenia: a Danish population-based cohort study. *Br J Haematol.* 2011; 152(3): 360–362, doi: [10.1111/j.1365-2141.2010.08418.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2010.08418.x), indexed in Pubmed: 20955411.
40. Nørgaard M, Cetin K, Lund Maegbaek M, et al. Risk of arterial thrombotic and venous thromboembolic events in patients with primary chronic immune thrombocytopenia: a Scandinavian population-based cohort study. *Br J Haematol.* 2016; 174(4): 639–642, doi: [10.1111/bjh.13787](https://doi.org/10.1111/bjh.13787), indexed in Pubmed: 26456477.
41. Rodeghiero F. Is ITP a thrombophilic disorder? *Am J Hematol.* 2016; 91(1): 39–45, doi: [10.1002/ajh.24234](https://doi.org/10.1002/ajh.24234), indexed in Pubmed: 26547507.
42. Saleh MN, Bussel JB, Cheng G, et al. Safety and efficacy of eltrombopag for treatment of chronic immune thrombocytopenia: results of the long-term, open-label EXTEND study. *Blood.* 2013; 121(3): 537–545, doi: [10.1182/blood-2012-04-425512](https://doi.org/10.1182/blood-2012-04-425512), indexed in Pubmed: 23169778.
43. Moulis G, Bagheri H, Sailler L, et al. Are adverse drug reaction patterns different between romiplostim and eltrombopag? 2009–2013 French Pharmacovigilance assessment. *Eur J Intern Med.* 2014; 25(8): 777–780, doi: [10.1016/j.ejim.2014.09.006](https://doi.org/10.1016/j.ejim.2014.09.006), indexed in Pubmed: 25242516.
44. Ghanima W, Cooper N, Rodeghiero F, et al. Thrombopoietin receptor agonists: ten years later. *Haematologica.* 2018; 104(6): 1112–1123, doi: [10.3324/haematol.2018.212845](https://doi.org/10.3324/haematol.2018.212845), indexed in Pubmed: 31073079.
45. Brynes RK, Orazi A, Theodore D, et al. Evaluation of bone marrow reticulin in patients with chronic immune thrombocytopenia treated with eltrombopag: Data from the EXTEND study. *Am J Hematol.* 2015; 90(7): 598–601, doi: [10.1002/ajh.24011](https://doi.org/10.1002/ajh.24011), indexed in Pubmed: 25801698.
46. Saleh MN, Bussel J, Meyer O, et al. Results of bone marrow examinations in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura treated with eltrombopag. *Blood.* 2009; 114(22): 1326–1326, doi: [10.1182/blood.v114.22.1326.1326](https://doi.org/10.1182/blood.v114.22.1326.1326).
47. Brynes RK, Wong RSM, Thein MM, et al. A 2-year, longitudinal, prospective study of the effects of eltrombopag on bone marrow in patients with chronic immune thrombocytopenia. *Acta Haematol.* 2017; 137(2): 66–72, doi: [10.1159/000452992](https://doi.org/10.1159/000452992), indexed in Pubmed: 28006767.
48. Produkt leczniczy Revolade® (eltrombopag z olaminą, tabletki powlekane) w leczeniu pacjentów pediatrycznych z przewlekłą małopłytkowością immunologiczną. Analiza problemu decyzyjnego (APD). Kraków 2016. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/223/AW/223_AW_1_OT.4351.40.2016_REVOLADE_17.02.22.pdf (June 23, 2021).
49. Neunert C, Lim W, Crowther M, et al. American Society of Hematology. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood.* 2011; 117(16): 4190–4207, doi: [10.1182/blood-2010-08-302984](https://doi.org/10.1182/blood-2010-08-302984), indexed in Pubmed: 21325604.
50. De Mattia D, Del Vecchio GC, Russo G, et al. AIEOP-ITP Study Group. Management of chronic childhood immune thrombocytopenic purpura: AIEOP consensus guidelines. *Acta Haematol.* 2010; 123(2): 96–109, doi: [10.1159/000268855](https://doi.org/10.1159/000268855), indexed in Pubmed: 20029174.
51. Długosz-Danecka M, Zdziarska J, Juczak W. Avatrombopag for the treatment of immune thrombocytopenia. *Expert Rev Clin Immunol.* 2019; 15(4): 327–339, doi: [10.1080/1744666X.2019.1587294](https://doi.org/10.1080/1744666X.2019.1587294), indexed in Pubmed: 30799645.
52. Blinder M, Vredenburg M, Tian W, et al. Consistent efficacy demonstrated by avatrombopag in immune thrombocytopenia (ITP) regardless of the number of lines of prior ITP treatment. *Blood.* 2020; 136(Suppl 1): 32–33, doi: [10.1182/blood-2020-136585](https://doi.org/10.1182/blood-2020-136585).
53. Chojnowski K. Leczenie farmakologiczne pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dorosłych. *Hematologia.* 2020; 11(2): 73–81, doi: [10.5603/hem.2020.0009](https://doi.org/10.5603/hem.2020.0009).
54. González-Porrás JR, Mingot-Castellano ME, Andrade MM, et al. Use of eltrombopag after romiplostim in primary immune thrombocytopenia. *Br J Haematol.* 2015; 169(1): 111–116, doi: [10.1111/bjh.13266](https://doi.org/10.1111/bjh.13266), indexed in Pubmed: 25521630.
55. González-Porrás JR, Godeau B, Carpenedo M. Switching thrombopoietin receptor agonist treatments in patients with primary immune thrombocytopenia. *Ther Adv Hematol.* 2019; 10: 204062071983790, doi: [10.1177/2040620719837906](https://doi.org/10.1177/2040620719837906), indexed in Pubmed: 31156798.
56. Grozovsky R, Begonja AJ, Liu K, et al. The Ashwell-Morell receptor regulates hepatic thrombopoietin production via JAK2-STAT3 signaling. *Nat Med.* 2015; 21(1): 47–54, doi: [10.1038/nm.3770](https://doi.org/10.1038/nm.3770), indexed in Pubmed: 25485912.
57. Hitchcock IS, Hafer M, Sangkhae V, et al. The thrombopoietin receptor: revisiting the master regulator of platelet production. *Platelets.* 2021; 32(6): 770–778, doi: [10.1080/09537104.2021.1925102](https://doi.org/10.1080/09537104.2021.1925102), indexed in Pubmed: 34097561.
58. Nishimoto T, Kuwana M. CD4+CD25+Foxp3+ regulatory T cells in the pathophysiology of immune thrombocytopenia. *Semin Hematol.* 2013; 50 Suppl 1: S43–S49, doi: [10.1053/j.seminhematol.2013.03.018](https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2013.03.018), indexed in Pubmed: 23664516.
59. Mauri C, Bosma A. Immune regulatory function of B cells. *Annu Rev Immunol.* 2012; 30: 221–241, doi: [10.1146/annurev-immunol-020711-074934](https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-020711-074934), indexed in Pubmed: 22224776.
60. Pehlivan M, Okan V, Sever T, et al. Investigation of TNF- α , TGF- β 1, IL-10, IL-6, IFN- γ , MBL, GPIA, and IL1A gene polymorphisms in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Platelets.* 2011; 22(8): 588–595, doi: [10.3109/09537104.2011.577255](https://doi.org/10.3109/09537104.2011.577255), indexed in Pubmed: 21591983.
61. Saitoh T, Tsukamoto N, Koiso H, et al. Interleukin-17F gene polymorphism in patients with chronic immune thrombocytopenia. *Eur J Haematol.* 2011; 87(3): 253–258, doi: [10.1111/j.1600-0609.2011.01651.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0609.2011.01651.x), indexed in Pubmed: 21615796.
62. Althaus K, Faul C, Bakchoul T. New development in the pathophysiology and management of primary immune thrombocytopenia. *Hamostaseologie.* 2021; 41(4): 275–282, doi: [10.1055/a-1311-8264](https://doi.org/10.1055/a-1311-8264), indexed in Pubmed: 33348391.
63. Singh A, Uzun G, Bakchoul T. Primary immune thrombocytopenia: novel insights into pathophysiology and disease management. *J Clin Med.* 2021; 10(4), doi: [10.3390/jcm10040789](https://doi.org/10.3390/jcm10040789), indexed in Pubmed: 33669423.
64. van Dijk WEM, Brandwijk ON, Heitink-Polle KMJ, et al. Hemostatic changes by thrombopoietin-receptor agonists in immune thrombocytopenia patients. *Blood Rev.* 2021; 47: 100774, doi: [10.1016/j.blre.2020.100774](https://doi.org/10.1016/j.blre.2020.100774), indexed in Pubmed: 33213987.
65. Bao W, Bussel JB, Heck S, et al. Improved regulatory T-cell activity in patients with chronic immune thrombocytopenia treated with thrombopoietic agents. *Blood.* 2010; 116(22): 4639–4645, doi: [10.1182/blood-2010-04-281717](https://doi.org/10.1182/blood-2010-04-281717), indexed in Pubmed: 20688957.
66. Li X, Zhong H, Bao W, et al. Defective regulatory B-cell compartment in patients with immune thrombocytopenia. *Blood.* 2012; 120(16): 3318–3325, doi: [10.1182/blood-2012-05-432575](https://doi.org/10.1182/blood-2012-05-432575), indexed in Pubmed: 22859611.

67. Wan YY, Flavell RA. ‚Yin-Yang‘ functions of transforming growth factor-beta and T regulatory cells in immune regulation. *Immunol Rev.* 2007; 220: 199–213, doi: [10.1111/j.1600-065X.2007.00565.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2007.00565.x), indexed in Pubmed: [17979848](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17979848/).
68. Liu XG, Liu S, Feng Q, et al. Thrombopoietin receptor agonists shift the balance of Fcγ receptors toward inhibitory receptor IIb on monocytes in ITP. *Blood.* 2016; 128(6): 852–861, doi: [10.1182/blood-2016-01-690727](https://doi.org/10.1182/blood-2016-01-690727), indexed in Pubmed: [27281793](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27281793/).
69. Kapur R, Aslam R, Speck E, et al. Thrombopoietin receptor agonist (TPO-RA) treatment raises platelet counts and reduces anti-platelet antibody levels in mice with immune thrombocytopenia (ITP). *Platelets.* 2019; 31(3): 399–402, doi: [10.1080/09537104.2019.1624709](https://doi.org/10.1080/09537104.2019.1624709).
70. Cuker A, Despotovic JM, Grace RF, et al. Tapering thrombopoietin receptor agonists in primary immune thrombocytopenia: Expert consensus based on the RAND/UCLA modified Delphi panel method. *Res Pract Thromb Haemost.* 2021; 5(1): 69–80, doi: [10.1002/rth2.12457](https://doi.org/10.1002/rth2.12457), indexed in Pubmed: [33537531](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33537531/).
71. Pavord S, Thachil J, Hunt BJ, et al. Practical guidance for the management of adults with immune thrombocytopenia during the COVID-19 pandemic. *Br J Haematol.* 2020; 189(6): 1038–1043, doi: [10.1111/bjh.16775](https://doi.org/10.1111/bjh.16775), indexed in Pubmed: [32374026](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32374026/).

Jaki wpływ wywarło wprowadzenie biorównoważnego rytuksymabu na codzienną praktykę hematologiczną? Doświadczenia krajów Unii Europejskiej

How biosimilar rituximab influenced everyday clinical practice in hematology? European Union countries experience

Iwona Hus

Klinika Hematologii Instytutu Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie

Streszczenie

Chłoniaki z komórek B stanowią ponad 85% wszystkich chłoniaków nie-Hodgkina (NHL). Immunochemioterapia z zastosowaniem przeciwciał monoklonalnych anty-CD20 należy do podstawowych metod leczenia B-NHL przede wszystkim w pierwszej, ale również w kolejnych liniach terapii, a rytuksymab pozostaje najczęściej stosowanym przeciwciałem monoklonalnym. Od roku 2017 w krajach Unii Europejskiej dostępne są biorównoważne postaci rytuksymabu. W pracy przedstawiono badanie rejestracyjne oraz pójestyracyjne jednego z dwóch preparatów dostępnych w krajach Unii Europejskiej (Riximyo[®], Sandoz) oraz retrospektywną analizę dotyczącą stosowania preparatów rytuksymabu w niemieckich ośrodkach onkologicznych po wejściu na rynek postaci biorównoważnych. Wyniki ukazują skuteczność i bezpieczeństwo leczenia preparatami biorównoważnymi zbliżone do cechujących preparat oryginalny, a także coraz szersze ich stosowanie w praktyce klinicznej, przekraczające 80% u chorych na NHL i przewlekłą białaczkę limfocytową, a w przypadku chorych na chłoniaka rozlanego z dużych komórek B przekraczające 90%. Biorównoważny rytuksymab jest również coraz częściej stosowany w innych krajach europejskich, także w Polsce, a jego wprowadzenie na rynek w istotny sposób wpływa na zmniejszenie kosztów leczenia.

Słowa kluczowe: leki biologiczne, leki biorównoważne, rytuksymab, chłoniaki B-komórkowe, przewlekła białaczka limfocytowa

Hematologia — Edukacja 2021; 1, 1: 19–24

Abstract

B-cell lymphomas account for over 85% of all non-Hodgkin lymphomas (NHL). Immunochemotherapy with anti-CD20 monoclonal antibodies is nowadays established standard of B-NHL treatment, primarily in the first, but also in subsequent lines of therapy, and rituximab remains the most frequently used monoclonal antibody. Biosimilars of rituximab have been available in the European Union since 2017. In this paper a registration and post-authorization studies of one of the two products available in the European Union countries (Riximyo[®], Sandoz) are presented as well as retrospective analysis of the usage of rituximab products in German cancer centers after biosimilars entered the market. The results of the studies show the effectiveness and safety of treatment with bioequivalent products similar to originals preparation, as well as their increasing use

Adres do korespondencji: Iwona Hus, Klinika Hematologii, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, ul. Indiry Gandhi 14, 02–776 Warszawa, e-mail: iwonach.hus@gmail.com

in clinical practice, exceeding 80% in patients with NHL and chronic lymphocytic leukemia, and in the case of patients with diffuse large B-cell lymphoma, exceeding 90%. Biosimilar rituximab is also increasingly used in other European countries, including Poland, and its introduction to the market significantly reduces treatment costs.

Key words: biologics, biosimilars, rituximab, B-cell lymphoma, chronic lymphocytic leukemia

Hematologia — Edukacja 2021; 1, 1: 19–24

Wprowadzenie

Chłoniaki nie-Hodgkina B-komórkowe (B-NHL, *non-Hodgkin B-cell lymphoma*) są heterogenną grupą nowotworów układu chłonnego, obejmującą zarówno postaci o powolnym przebiegu, jak chłoniak grudkowy (FL, *follicular lymphoma*), jak i agresywne, takie jak chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL, *diffuse large B-cell lymphoma*). Wśród wszystkich chłoniaków nie-Hodgkina B-NHL stanowią ponad 85%. Częstość zachorowań na NHL zwiększa się z wiekiem; mediana wieku przy zachorowaniu wynosi 65–74 lat.

Chłoniak rozlany z dużych komórek B jest najczęstszym chłoniakiem wśród NHL, stanowiąc 30–58% wszystkich NHL, ma agresywny przebieg kliniczny i wymaga leczenia jak najszybciej po ustaleniu rozpoznania. U około 50% chorych można uzyskać wyleczenie. Chłoniak grudkowy jest najczęstszym wśród chłoniaków indolentnych, stanowi około 70% indolentnych chłoniaków nie-Hodgkina. Cechuje się powolnym przebiegiem klinicznym i w zdecydowanej większości przypadków pozostaje chorobą nieuleczalną. Wybór strategii leczenia B-NHL zależy od wielu czynników, takich jak cechy histologiczne, stadium zaawansowania choroby, wiek pacjenta oraz choroby współistniejące. Immunochemioterapia z zastosowaniem przeciwciał monoklonalnych anti-CD20 należy do podstawowych metod leczenia B-NHL zarówno pierwszej, jak i kolejnych linii.

Cząsteczka CD20 jest antygenem typowym dla linii B-komórkowej, obecnym na limfocytach pre-B i B, nie stwierdza się jej na formach młodszych ani na plazmocytach. Przeciwciała monoklonalne skierowane przeciw cząsteczce CD20 należą do najczęściej stosowanych w leczeniu nowotworów. Przeciwciała anti-CD20 dzielą się na przeciwciała typu I (typu rytuksymabu) i typu II (typu tositumomabu), które różnią się sposobem wiązania z epitopem antygeny CD20, co wpływa na odmienności w zakresie mechanizmu ich działania. Przeciwciała typu II w znacznie mniejszym stopniu indukują cytotoksyczność zależną od dopełniacza (CDC, *complement dependent cytotoxicity*), a w większym —

bezpośrednią śmierć komórki w porównaniu z przeciwciałami typu I. Oba typy przeciwciał w podobnym stopniu indukują cytotoksyczność komórkową zależną od przeciwciał (ADCC, *antibody-dependent cell mediated cytotoxicity*). Rytuksymab był pierwszym przeciwciałem anti-CD20 wprowadzonym do leczenia B-NHL w 1997 roku, a tym samym w ogóle do terapii chorób nowotworowych. Jest to chimeryczne ludzko-mysie przeciwciało typu I, którego połączenie z antygenem CD20 prowadzi do śmierci limfocytów B w mechanizmie zależnym od CDC, ADCC oraz apoptozy. Rytuksymab uwrażliwia również komórki nowotworowe na działanie chemioterapii i wywołuje „efekt szczepionki”, który polega na indukcji nowotworowo-swoistej odpowiedzi limfocytów T w wyniku prezentacji krzyżowej antygenów uwolnionych ze zniszczonych komórek nowotworowych z udziałem komórek prezentujących antygen (APC, *antigen-presenting cells*). Rytuksymab w postaci dożylniej uzyskał rejestrację amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) do leczenia chłoniaków w 1997 roku, a rejestrację Europejskiej Agencji Leków (EMA, *European Medicines Agency*) w 1998 roku. Wprowadzenie rytuksymabu zrewolucjonizowało leczenie chłoniaków B-komórkowych. Schematy immunochemioterapii z zastosowaniem rytuksymabu stanowią obecnie standard leczenia chłoniaków B-komórkowych oraz przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL, *chronic lymphocytic leukemia*). W randomizowanych badaniach klinicznych III fazy wykazano, że u chorych na FL i DLBCL dołączenie rytuksymabu do chemioterapii wpływa na zwiększenie całkowitego odsetka odpowiedzi (ORR, *overall response rate*) i odsetka całkowitej remisji (CR, *complete remission*), wydłużenie czasu wolnego od progresji choroby (PFS, *progression-free survival*) oraz czasu całkowitego przeżycia (OS, *overall survival*) [1–4]. Rytuksymab jest również stosowany w leczeniu podtrzymującym po uzyskaniu co najmniej częściowej odpowiedzi na terapię indukującą remisję u chorych na FL, zarówno w przypadku postaci nawrotowej, jak i leczenia pierwszej linii. Leczenie podtrzymujące wpływa na zwiększenie odsetka CR i wydłużenie

PFS [5, 6] i należy obecnie do standardów leczenia FL. W połączeniu z różnymi schematami chemioterapii rytuksymab jest ponadto szeroko stosowany w leczeniu innych chłoniaków B-komórkowych, zarówno indolentnych (chłoniaki strefy brzeżnej [MZL, *marginal zone lymphoma*], makroglobulinemia Waldenströma [WM, *Waldenström macroglobulinemia*]), jak i agresywnych (chłoniak z komórek płaszczu [MCL, *mantle cell lymphoma*]) oraz wysoce agresywnych (chłoniak Burkitta [BL, *Burkitt lymphoma*]) [7]. Obecnie, mimo wprowadzenia do leczenia chłoniaków B-komórkowych wielu nowych cząsteczek, nowych przeciwciał anty-CD20, anty-CD19, przeciwciał sprzężonych z cytostatykami czy immunotoksynami, przeciwciał bispecyficznych, schematy z rytuksymabem są nadal szeroko wykorzystywane, a sam rytuksymab pozostaje najczęściej stosowanym przeciwciałem monoklonalnym w hematologii.

Biorównoważne postaci rytuksymabu

Ze względu na rosnące koszty terapii przeciwnowotworowych duże nadzieje wiąże się z wprowadzaniem postaci biorównoważnych oryginalnych leków biologicznych, których ochrona patentowa wygasła. Koszt wytwarzania leków biorównoważnych jest istotnie niższy od kosztu wytwarzania leków oryginalnych, co ma szczególne znaczenie w przypadku drogich terapii, takich jak przeciwciała monoklonalne. Lek biorównoważny to produkt biologiczny, który jest wysoce podobny do leku referencyjnego mimo niewielkich różnic klinicznie nieaktywnych składników. Lek biorównoważny i lek referencyjny zawierają zasadniczo ten sam składnik czynny i wykazują taki sam profil bezpieczeństwa i skuteczności. Nie ma klinicznie istotnych różnic między produktem biorównoważnym a produktem referencyjnym pod względem bezpieczeństwa, czystości i mocy produktu. Aby lek biorównoważny mógł być stosowany w krajach Unii Europejskiej (UE) musi spełnić warunki ściśle określone przez EMA.

Pierwszy lek biorównoważny to rekombinowany hormon wzrostu stosowany od 2006 roku. Natomiast pierwszym lekiem biorównoważnym w hematologii był czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF, *granulocyte colony-stimulating factor*), który obecnie praktycznie zastąpił preparaty oryginalne — zarówno w postaci krótkodziałającej, jak i o przedłużonym działaniu. Ani w badaniach porejestacyjnych, ani w praktyce klinicznej nie odnotowano żadnych różnic

dotyczących skuteczności i profilu bezpieczeństwa biorównoważnego G-CSF w porównaniu z preparatami oryginalnymi. W 2017 roku EMA zatwierdziła do stosowania w krajach UE dwie cząsteczki biorównoważne rytuksymabu: CP10 i GP2013, zatwierdzając tym samym pierwsze biorównoważne przeciwciała w hematologii. Biorównoważne preparaty rytuksymabu budziły wiele emocji, ponieważ w przeciwieństwie do G-CSF lek ten stosuje się w leczeniu przeciwnowotworowym, a jego cząsteczka jest znacznie bardziej złożona. Wprowadzenie biorównoważnego rytuksymabu było bardzo oczekiwane w związku z nadzieją na obniżenie kosztów leczenia, biorąc pod uwagę jego szerokie stosowanie w terapii chłoniaków B-komórkowych. Biorównoważne preparaty rytuksymabu zostały zatwierdzone na podstawie badań rejestracyjnych III fazy, przykładem takiego badania jest ASSIST-FL [8].

Badanie kliniczne ASSIST-FL

Projekt ASSIST-FL był randomizowanym, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby badaniem, w którym uczestniczyło 629 chorych na zaawansowanego FL ze wskazaniami do leczenia pierwszej linii ze 159 ośrodków z 22 krajów. Celem badania było wykazanie takiej samej skuteczności i tolerancji rytuksymabu biorównoważnego (GP2013) i rytuksymabu referencyjnego (R). Oba przeciwciała stosowano w połączeniu z cyklofosfamidem, winkrystyną i prednizonem (R-CVP). Badanie ASSIST-FL składało się z fazy leczenia (6 cykli R-CVP) i terapii podtrzymującej (24 miesiące) oraz fazy obserwacji po leczeniu (trwającej do 3 lat po randomizacji). Pierwszorzędownym punktem końcowym był ORR, który wynosił 87,1% w grupie otrzymującej rytuksymab biorównoważny i 87,5% w grupie leczonej rytuksymabem referencyjnym. Odsetki CR i remisji częściowych również nie różniły się istotnie i wynosiły, odpowiednio, 14,8% i 72,3% oraz 13,4% i 74,1% dla GP2013-CVP i R-CVP. Nie stwierdzono różnic w farmakokinetyce porównywanych produktów (maksymalne stężenie leku we krwi chorych) ani różnic pod względem immunogenności, tolerancji czy częstości występowania działań niepożądanych. Biorąc pod uwagę fakt, że w przypadku leków biorównoważnych zakres badań klinicznych jest mniejszy w porównaniu z takim zakresem odnoszącym się do leków oryginalnych, istotne znaczenie mają badania porejestacyjne i dane z praktyki klinicznej.

Badanie obserwacyjne dotyczące stosowania preparatów rytuksymabu w ośrodkach onkologicznych w Niemczech

W 2020 roku Otremba i wsp. [9] przedstawili wyniki badania obserwacyjnego dotyczącego stosowania preparatów rytuksymabu u chorych na NHL i CLL w hematookologicznych ośrodkach niemieckich wkrótce po wprowadzeniu do praktyki klinicznej biorównoważnego rytuksymabu. Dane zostały zgromadzone przez 71 lekarzy z 23 ośrodków i dotyczyły chorych leczonych w okresie od lipca 2017 roku do czerwca 2019 roku. Celem badania było przedstawienie rzeczywistych danych dotyczących stosowania leku biorównoważnego i leku referencyjnego w schematach z chemioterapią. W ciągu 12 miesięcy zebrano łącznie anonimowe dane 1741 chorych w ośrodkach zajmujących się leczeniem nowotworów w Niemczech. Dane gromadzono elektronicznie, za pomocą oprogramowania Oncotrace. Analiza obejmowała chorych leczonych referencyjnym rytuksymabem i preparatami biorównoważnymi (firm Sandoz i Celltrion) oraz rytuksymabem nieokreślonego rodzaju. Wszystkie preparaty podawano drogą dożylną. Chorzy leczeni oryginalnym rytuksymabem podskórnym byli również uwzględnieni w analizie, stanowili jednak bardzo niewielki odsetek (< 2%). Autorzy porównali zużycie poszczególnych preparatów w lipcu 2017 roku i czerwcu 2019 roku. Wśród 1741 chorych uczestniczących w badaniu było 1241 chorych na NHL i 500 chorych na CLL. Największą grupę wśród chorych na NHL stanowili chorzy na FL (18,6%) i DLBCL (14%), u 38,8% natomiast rozpoznano inne typy NHL, w tym 5,9% MZL, 3,6% MCL. W całej grupie leczonych chorych było około 30% chorych na CLL, co jest zgodne z danymi z literatury wskazującymi, że CLL to najczęstszy spośród nowotworów układu chłonnego. W analizowanej grupie więcej było chorych na FL niż na DLBCL, choć ten ostatni jest najczęściej rozpoznawanym chłoniakiem. Warto w tym miejscu wspomnieć, że w Polsce FL rozpoznaje się rzadziej niż w innych krajach europejskich. Około 2/3 chorych było między 60. a 80. rokiem życia. W leczeniu pierwszej linii zastosowano 38 protokołów immunochemioterapii, co wynikało prawdopodobnie z włączenia do analizy chorych na różne chłoniaki B-komórkowe. O ile w przypadku chłoniaków najczęściej występujących, takich jak DLBCL, FL czy MCL, standardy leczenia są dość ściśle określone, o tyle w przypadku chłoniaków rzadszych, w odniesieniu do których brakuje danych z badań klinicznych, postępowanie jest znacznie bardziej zróżnicowane. Najczęściej

stosowanymi schematami były: schemat BR (bendamustyna, rytuksymab) u 426 chorych i R-CHOP (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, prednizon) u 337 chorych. W Polsce w leczeniu pierwszej linii chorych na chłoniaki schemat BR stosuje się stosunkowo rzadko, najczęstsze schematy to R-CHOP i R-CVP. Jedynym wskazaniem, w którym schemat BR jest stosowany częściej w pierwszej linii, pozostaje CLL. Podtrzymywanie rytuksymabem zastosowano u 307 chorych. Podano łącznie 7595 cykli rytuksymabu, przy czym biorównoważny rytuksymab zastosowano w ponad 55% cykli, referencyjny rytuksymab w 28,3% cykli, a w 14,5% cykli rodzaju preparatu nie określono. U chorych na FL biorównoważny rytuksymab zastosowano w 48,6% cykli, natomiast u chorych na DLBCL w 70% cykli. Łącznie 54,6% chorych ze wskazaniami ekstrapolowanymi otrzymało rytuksymab biorównoważny. W grupie chorych na CLL 54,8% otrzymało rytuksymab biorównoważny. W czasie prowadzenia badania obserwowano istotne zwiększenie częstości stosowania biorównoważnego rytuksymabu z równoczesnym ograniczeniem stosowania preparatu oryginalnego. Wzrost był największy w przypadku rytuksymabu firmy Sandoz. Ogółem u chorych na CLL i NHL rytuksymab biorównoważny stosowano u 52% w pierwszej linii leczenia oraz u 55% chorych w drugiej i kolejnych liniach. W czasie prowadzenia badania odsetek chorych, u których stosowano biorównoważny rytuksymab, zwiększył się z 12% (lipiec 2017) do 83% (czerwiec 2019). Przy czym odsetek chorych, którym podawano rytuksymab firmy Sandoz, zwiększył się z 1,2% do 54,7%, zaś w przypadku rytuksymabu produkowanego przez firmę Celltrion obserwowano wzrost z 10,75% do 25,5%. Równocześnie częstość stosowania oryginalnego preparatu zmniejszyła się z 51,5% do 15,6%. Zmiany dotyczyły w podobnym stopniu chorych z wszystkimi typami chłoniaków — zarówno DLBCL, FL czy wskazań ekstrapolowanych, jak i CLL. Dane te ukazują rosnącą rolę oraz coraz większą akceptację biorównoważnego rytuksymabu w onkologicznych ośrodkach niemieckich, nie tylko we wskazaniach zarejestrowanych, ale również ekstrapolowanych. Od lipca 2017 roku do czerwca 2019 roku stosowanie biorównoważnego rytuksymabu zwiększyło się 7-krotnie, przede wszystkim za sprawą rytuksymabu firmy Sandoz. Główną motywacją coraz częstszego stosowania biorównoważnego rytuksymabu była chęć obniżenia kosztów leczenia. Co jest istotne, lekarze, uzasadniając swój wybór, przede wszystkim powoływali się na: „zatwierdzony standard leczenia” (71%) i „udowodnioną skuteczność” (50%), a polityka szpitala

narzucająca stosowanie określonego preparatu była dopiero na 3. miejscu (32%). Wyniki badania pokazują, że mimo wczesnych obaw rytuksymab biorównoważny po około 2 latach od wprowadzenia na rynek niemiecki stał się znacznie szerzej stosowany niż preparat oryginalny. Należy podkreślić, że stało się to w bardzo krótkim czasie. Wprawdzie w badaniu analizowano jedynie zmiany pod względem częstości stosowania poszczególnych preparatów, a nie skuteczność i bezpieczeństwo, to jednak tak szerokie stosowanie preparatu biorównoważnego pod koniec czasu obserwacji wskazuje na brak zastrzeżeń w odniesieniu do biorównoważnego rytuksymabu. O zaufaniu lekarzy do leku biorównoważnego świadczy w szczególności stosowanie pod koniec okresu obserwacji biorównoważnego rytuksymabu u ponad 90% chorych na DLBCL, ponieważ leczenie to prowadzi się z intencją wyleczenia. Podobne dane dotyczą innych krajów europejskich, takich jak Austria, Włochy czy Norwegia.

Jednym z celów badania Otremy i wsp. [9] była analiza częstości zamiany jednego preparatu rytuksymabu na inny. Zanotowano zamiany zarówno z preparatu oryginalnego na biorównoważny, z biorównoważnego na biorównoważny, jak i z biorównoważnego na oryginalny. Ogólnie zamiany takie obserwowano rzadko — tylko u 31 chorych; u zdecydowanej większości chorych leczenie od początku rozpoczynano rytuksymabem biopodobnym. W analizie nie określano przyczyny zamiany preparatu, a autorzy zaznaczają, że liczba chorych, u których dokonano zamiany, jest zbyt mała, aby wnioski były rozstrzygające. Zamiana leków oryginalnych i biorównoważnych pozostaje w ostatnich latach przedmiotem gorącej dyskusji. Zgromadzone, jak dotąd, dane pochodzą przede wszystkim z analiz prowadzonych u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów leczonych rytuksymabem, w których nie obserwowano żadnych problemów dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leczenia [10]. Dlatego tak istotne znaczenie ma gromadzenie danych z badań obserwacyjnych dotyczących zastosowania biopodobnego rytuksymabu również u chorych na chłoniaki, aby ocenić wpływ zamiany preparatów w tym wskazaniu.

Badanie porejestracyjne biorównoważnego rytuksymabu u chorych na DLBCL

W trakcie zjazdu Europejskiego Stowarzyszenia Hematologicznego (EHA, *European Hematology Association*) w 2020 roku Weslau i wsp. [11]

przedstawili wstępną analizę dotyczącą badania REFLECT — pierwszego nieinterwencyjnego, prospektywnego badania klinicznego poświęconego skuteczności i bezpieczeństwu stosowania preparatu biorównoważnego rytuksymabu firmy Sandoz w leczeniu chorych na DLBCL w praktyce klinicznej (w badaniu rejestracyjnym uczestniczyli jedynie chorzy na FL). Badanie jest szczególnie ważne, zważywszy na fakt, że celem leczenia chorych na DLBCL pozostaje uzyskanie wyleczenia lub długotrwałej remisji. Do badania zakwalifikowano 170 chorych, w leczeniu stosowano schemat R-CHOP. Odpowiedź uzyskano u 88% chorych, w tym u 57% odpowiedź całkowitą. We wstępnej analizie nie stwierdzono różnic w zakresie profilu bezpieczeństwa w porównaniu z danymi z badań klinicznych preparatu oryginalnego. Ostateczne wyniki tej analizy są spodziewane w roku bieżącym (2021).

Biorównoważne preparaty rytuksymabu w Polsce

W Polsce biorównoważny rytuksymab jest dostępny dopiero od listopada 2019 roku. Dwa preparaty — firm Sandoz i Celltrion — wprowadzono w podobnym czasie. Koszty terapii rytuksymabem zmniejszyły się o ponad połowę w skali całego 2020 roku. W grudniu 2020 roku u 67% chorych leczonych rytuksymabem zastosowano preparat biorównoważny, w tym u ponad połowy chorych był to preparat Riximyo[®], co — podobnie jak w analizie niemieckiej — wskazuje na szybkie zastępowanie leku oryginalnego biorównoważnym. Dodatkową ważną zmianą, która umożliwi szersze stosowanie rytuksymabu zgodnie z aktualną wiedzą medyczną i zaleceniami, jest likwidacja programu lekowego z rytuksymabem, w ramach którego lek podawano chorym na najczęstsze typy chłoniaków — DLBCL i FL. Od 1 stycznia 2021 roku dożylny rytuksymab jest stosowany w ramach katalogu chemioterapii, co oznacza, że może być łączony z każdą inną metodą terapii i w każdej linii leczenia. Zmiana ta wpłynie na zwiększenie dostępności tego leku w populacji polskich chorych na FL i DLBCL, umożliwiając tym samym terapię zgodną z obowiązującymi zaleceniami, zarówno polskimi, jaki i międzynarodowymi, co przełoży się na poprawę wyników leczenia. Zgodnie z danymi sprzedażowymi z roku 2019 stosowanie rytuksymabu było w Polsce mniejsze niż w innych krajach europejskich; sytuacja ta obecnie prawdopodobnie się zmieni.

Podsumowanie

Rytuksymab należy do najczęściej stosowanych przeciwciał monoklonalnych w leczeniu chłoniaków. W 2017 roku EMA zatwierdziła pierwsze biorównoważne preparaty rytuksymabu na podstawie badań klinicznych III fazy, w których wykazano ich podobną skuteczność i bezpieczeństwo względem rytuksymabu referencyjnego. Dane z ośrodków niemieckich zebrane w ramach badania RWE (*real-world evidence*) pokazują, że w ciągu 2 lat (2017–2019) rytuksymab biopodobny stał się przeciwciałem znacznie częściej stosowanym niż preparat oryginalny u chorych na B-NHL oraz CLL. Wstępne wyniki badania REFLECT wskazują na skuteczność i bezpieczeństwo preparatu Riximyo[®] nieróżniące się od cechujących preparat oryginalny w leczeniu pierwszej linii chorych na DLBCL. Stosowanie preparatów biopodobnych przyczynia się do istotnego obniżenia kosztów leczenia przeciwnowotworowego. Przedstawione dane wskazują na coraz większe znaczenie biopodobnego rytuksymabu w leczeniu chłoniaków oraz coraz większe zaufanie lekarzy do biorównoważnego przeciwciała, potwierdzając tym samym po raz kolejny słuszność koncepcji leków biorównoważnych w odniesieniu do przeciwciał monoklonalnych.

Konflikt interesów

Wykłady i udział w *Advisory Board* dla firm Roche i Sandoz.

Piśmiennictwo

1. Coiffier B, Lepage E, Briere J, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2002; 346(4): 235–242, doi: [10.1056/NEJMoa011795](https://doi.org/10.1056/NEJMoa011795), indexed in Pubmed: [11807147](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11807147/).
2. Feugier P, Van Hoof A, Sebban C, et al. Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol.* 2005; 23(18): 4117–4126, doi: [10.1200/JCO.2005.09.131](https://doi.org/10.1200/JCO.2005.09.131), indexed in Pubmed: [15867204](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15867204/).

3. Habermann TM, Weller E, Morrison V, et al. Rituximab-CHOP versus CHOP alone or with maintenance rituximab in older patients with diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 2006; 24(19): 3121–3127, doi: [10.1200/jco.2005.05.1003](https://doi.org/10.1200/jco.2005.05.1003).
4. Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M, et al. Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood.* 2005; 106(12): 3725–3732, doi: [10.1182/blood-2005-01-0016](https://doi.org/10.1182/blood-2005-01-0016), indexed in Pubmed: [16123223](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16123223/).
5. Marcus R, Imrie K, Solal-Celigny P, et al. Phase III study of R-CVP compared with cyclophosphamide, vincristine, and prednisone alone in patients with previously untreated advanced follicular lymphoma. *J Clin Oncol.* 2008; 26(28): 4579–4586, doi: [10.1200/JCO.2007.13.5376](https://doi.org/10.1200/JCO.2007.13.5376), indexed in Pubmed: [18662969](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18662969/).
6. Pfreundschuh M, Trümper L, Österborg A, et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *The Lancet Oncol.* 2006; 7(5): 379–391, doi: [10.1016/s1470-2045\(06\)70664-7](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(06)70664-7).
7. van Oers MHJ, Klasa R, Marcus RE, et al. Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin lymphoma in patients both with and without rituximab during induction: results of a prospective randomized phase 3 intergroup trial. *Blood.* 2006; 108(10): 3295–3301, doi: [10.1182/blood-2006-05-021113](https://doi.org/10.1182/blood-2006-05-021113), indexed in Pubmed: [16873669](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16873669/).
8. Jurczak W, Moreira I, Kanakasetty G, et al. Rituximab biosimilar and reference rituximab in patients with previously untreated advanced follicular lymphoma (ASSIST-FL): primary results from a confirmatory phase 3, double-blind, randomised, controlled study. *The Lancet Haematol.* 2017; 4(8): e350–e361, doi: [10.1016/s2352-3026\(17\)30106-0](https://doi.org/10.1016/s2352-3026(17)30106-0).
9. Otremba B, Borchardt J, Kuske A, et al. Real-world use and acceptance of rituximab biosimilars in non-Hodgkin lymphoma in an oncologist network in Germany. *Future Oncol.* 2020; 16(15): 1001–1012, doi: [10.2217/fon-2020-0180](https://doi.org/10.2217/fon-2020-0180), indexed in Pubmed: [32286864](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32286864/).
10. Shim SC, Božić-Majstorović L, Berrocal Kasay A, et al. Efficacy and safety of switching from rituximab to biosimilar CT-P10 in rheumatoid arthritis: 72-week data from a randomized Phase 3 trial. *Rheumatology (Oxford).* 2019; 58(12): 2193–2202, doi: [10.1093/rheumatology/kez152](https://doi.org/10.1093/rheumatology/kez152), indexed in Pubmed: [31184752](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31184752/).
11. Welslau M, Marschner NW, Otremba BJ, et al. REFLECT real-world evidence: non-interventional, prospective study update on the efficacy and safety of Sandoz biosimilar rituximab for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), EHA. *J Clin Oncol.* 2020; 38(15 Suppl): 8060.

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania terapii iksazomib–lenalidomid–deksametazon w leczeniu nawrotowego/opornego szpiczaka plazmocytoowego wysokiego ryzyka cytogenetycznego — wyniki badania obserwacyjnego Polskiej Grupy Szpiczakowej

Effectiveness and safety of ixazomib–lenalidomide–dexamethasone in high-cytogenetic-risk relapsed/refractory multiple myeloma — results of the Polish Myeloma Group observational study

Marek Hus¹, Aneta Szudy-Szczyrek¹, Michał Mielnik¹, Paweł Leszek Bernatowicz²,
 Jarosław Piszcz², Agnieszka Druzd-Sitek³, Maria Czyżewska⁴,
 Maciej Putowski⁵, Krzysztof Giannopoulos⁵

¹Katedra i Klinika Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

²Klinika Hematologii z Pododdziałem Chorób Naczyń Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

³Klinika Nowotworów Układu Chłonnego Centrum Onkologii — Instytutu im. M. Skłodowskiej-Curie w Warszawie

⁴Oddział Hematologii i Transplantacji Szpiku Specjalistycznego Szpitala Miejskiego im. Mikołaja Kopernika w Toruniu

⁵Zakład Hematoonkologii Doświadczalnej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Hus M, Szudy-Szczyrek A, Mielnik M et al. Effectiveness and safety of ixazomib–lenalidomide–dexamethasone in high-cytogenetic-risk relapsed/refractory multiple myeloma — results of the Polish Myeloma Group observational study. *Hematol Clin Pract.* 2021; 12. DOI: 10.5603/HCP2021.0002.

Należy cytować wersję pierwotną.

Streszczenie

Przeżycie pacjentów ze szpiczakiem plazmocytoowym (MM) istotnie się poprawiło w ostatnich latach dzięki wprowadzeniu nowych leków, takich jak inhibitory proteasomu (PI) czy leki immunomodulujące (ImiD). Nadal jednak jest to choroba nieuleczalna, a przebieg kliniczny — bardzo różnorodny.

Grupą chorych o szczególnie niekorzystnym rokowaniu są pacjenci z opornym/nawrotowym MM (RRMM), u których są obecne zdefiniowane niekorzystne zaburzenia cytogenetyczne — *del(17p)*, *t(4;14)*, *t(14;16)*. Spośród nowych obecnie stosowanych terapii duże nadzieje budzi trójlekowy schemat iksazomib–lenalidomid–deksametazon (IRd).

W pracy dokonano analizy przypadków chorych z rozpoznaniem RRMM o wysokim ryzyku cytogenetycznym, u których w leczeniu zastosowano schemat chemioterapii IRd. Dodano również opis przypadku o agresywnym przebiegu klinicznym, bez znanych danych cytogenetycznych. Dane zebrano z czterech ośrodków w Polsce w ramach obserwacyjnego badania Polskiej Grupy Szpiczakowej. Wyniki wstępnej obserwacji wskazują na wysoką skuteczność oraz korzystny profil bezpieczeństwa terapii IRd u chorych z RRMM wysokiego ryzyka.

Słowa kluczowe: iksazomib, lenalidomid, wysokie ryzyko, cytogenetyka, oporny/nawrotowy szpiczak plazmocytoowy

Hematologia — Edukacja 2021; 1, 1: 25–35

Adres do korespondencji: Krzysztof Giannopoulos, Zakład Hematoonkologii Doświadczalnej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, ul. Chodźki 1, 20–093 Lublin, tel. +48 81 448 66 32, faks +48 81 448 66 34, e-mail: krzysztof.giannopoulos@gmail.com

Abstract

The survival of patients with multiple myeloma (MM) has significantly improved in recent years due to the introduction of new drugs such as proteasome inhibitors (PI) or immunomodulatory drugs (ImiDs). However, MM is still an incurable condition, with very variable clinical course.

*The group of patients with especially poor prognosis are individuals with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM) with specific cytogenetic disorders — *del(17p)*, *t(4;14)*, *t(14;16)*. Among the therapies that are currently in use the ixazomib–lenalidomid–dexamethasone (IRd) is considered as a candidate to improve outcome.*

In this study, we analyzed the cases of patients diagnosed with high-risk molecular RRMM, who have been treated with the IRd chemotherapy regimen. An aggressive case report with no known cytogenetic data was also added. The data was collected from four centers in Poland as part of the Polish Myeloma Group observational study.

The results suggest high efficacy and good safety profile of IRd therapy in patients with RRMM and unfavorable cytogenetics.

Key words: ixazomib, lenalidomide, high risk, cytogenetic, relapsed/refractory multiple myeloma

Hematologia — Edukacja 2021; 12, 1, 1: 25–35

Wprowadzenie

Szpiczak plazmocytowy (MM, *multiple myeloma*; PCM, *plasma cell myeloma*) jest przewlekłą, nieuleczaną chorobą nowotworową charakteryzującą się klonalnym rozrostem plazmocytów nowotworowych, zdolnych do wytwarzania patologicznego białka monoklonalnego. Przebieg kliniczny jest bardzo różnorodny, a szacowane przeżycie wynosi od 2 do ponad 10 lat. Nawrót choroby jest problemem powszechnym, nawet po osiągnięciu całkowitej remisji. Każde przebyte leczenie, niszcząc kłony lekowrażliwe, sprzyja selekcji klonów agresywnych o skumulowanych aberracjach genetycznych. W przypadkach chemiooporności szanse na uzyskanie odpowiedzi klinicznej są relatywnie niewielkie [1].

Do najważniejszych czynników wpływających na rokowanie u pacjentów z MM należą zdefiniowane nieprawidłowości cytogenetyczne. Do aberracji „wysokiego ryzyka” wykrywanych rutynowo metodą fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH) zalicza się translokacje *t(4; 14)*, *t(14; 16)*, *t(14; 20)*, delecję chromosomu 17p [*del(17p)*], hipodiploidię oraz amplifikację 1q21 [2–5].

Spośród całej populacji chorych z MM niewątpliwie — jako grupa o szczególnie niekorzystnym rokowaniu — wyróżnia się grupa z postacią oporną/nawrotową (RRMM, *relapsed/refractory multiple myeloma*) obciążona niekorzystnymi aberracjami cytogenetycznymi. Kluczowym dla takich pacjentów staje się dobór odpowiedniej terapii. Strategie

leczenia, które okazały się obiecujące, obejmują połączenie inhibitora proteasomu (PI, *proteasome inhibitor*) z lenalidomidem/pomalidomidem, podwójne autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych lub połączenie immunoterapii z ze stosowaniem lenalidomidu/pomalidomidu [6]. Niemniej istnieje potrzeba dodatkowych aktywnych opcji terapeutycznych, w tym schematów, które pozwolą na długotrwałe leczenie i dłuższą kontrolę choroby. Spośród nowych obecnie stosowanych opcji duże nadzieje budzi trójlekowy schemat iksazomib–lenalidomid–deksametazon (IRd).

Iksazomib jest pierwszym doustnym PI, który w połączeniu z lenalidomidem–deksametazonem (Rd) został zarejestrowany do leczenia pacjentów z MM po co najmniej jednej wcześniejszej linii leczenia [7]. W badaniu rejestracyjnym TOURMALINE-MM1 iksazomib przyniósł znaczącą poprawę przeżycia wolnego od progresji (PFS, *progression free-survival*) choroby (mediana PFS 20,6 vs. 14,7 miesiąca) i wyższy odsetek odpowiedzi, z ograniczoną dodatkową toksycznością. Co szczególnie interesujące, dzięki stosowanemu leczeniu uzyskano wyrównanie wyników u chorych cechujących się wysokim i standardowym ryzykiem cytogenetycznym [8].

Obecnie w Polsce iksazomib jest dostępny dla chorych w ramach programu wczesnego dostępu. W pracy przedstawiono pierwsze polskie obserwacje kliniczne dotyczące chorych z rozpoznaniem RRMM, u których zastosowano schemat chemioterapii IRd.

Studium przypadków klinicznych

Przypadek 1.

Mężczyzna w wieku 73 lat, z drugim nawrotem szpiczaka plazmocytozowego/choroby łańcuchów lekkich lambda i mnogimi aberracjami cytogenetycznymi (del 17p, amp 1q21)

W grudniu 2016 roku 68-letni mężczyzna został przyjęty na oddział wewnętrzny szpitala rejonowego z powodu narastającego osłabienia oraz objawów nasilenia niewydolności krążenia. W wywiadzie rozpoznano chorobę wrzodową żołądka, uchyłki i polip esicy, utrwalone migotanie przedsionków, nadciśnienie tętnicze. W ciągu ostatnich 3 miesięcy pacjent był hospitalizowany z powodu zatoru lewej tętnicy podkolanowej oraz zapalenia lewego płuca i posocznicy spowodowanej przez *Staphylococcus aureus*. W ramach leczenia wykonano zabieg embolektomii i stosowano intensywną antybiotykoterapię. Chory przewlekłe przyjmował pantoprazol, telmisartan, enoksaparynę, kwas acetylosalicylowy, kłopidogrel, spironolakton i furosemid. W 2020 roku, z powodu niedokrwistości syderopenicznej, otrzymał parenteralną suplementację żelaza.

Przy przyjęciu, w badaniach dodatkowych, stwierdzono umiarkowaną niedokrwistość makrocytarną (stężenie hemoglobiny [Hb] 9,3 g/dl, średnia objętość krwinki czerwonej [MCV, *mean corpuscular volume*] 95,0 fl), obniżone stężenie żelaza (Fe 40,23 µg/dl), podwyższoną wartość ferrytyny (431,1 ng/ml) i wysokie stężenie białka C-reaktywnego ([CRP, *C-reactive protein*] 98,9 mg/l). Na podstawie wykonanych badań obrazowych, tj. endoskopii przewodu pokarmowego oraz tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*) klatki piersiowej i jamy brzusznej, nie stwierdzono ewidentnej przyczyny niedokrwistości. Wykonano diagnostyczną trepanobiopsję szpiku kostnego.

W uzyskanym trepanobiopunktacie opisano szpik średniobogatokomórkowy (20–40% powierzchni jamek), prawidłowe układy hematopoetyczne o znacznie zmniejszonej liczebności, wśród utkania szpiku obfite śródmiąższowe nacieki z plazmocytów (CD138+, łańcuchy lekkie immunoglobulin lambda+, kappa-) stanowiące około 80% wszystkich komórek.

Chorego skierowano do Kliniki Hematologii i Transplantacji Szpiku w Lublinie w celu uzupełnienia diagnostyki i rozpoczęcia leczenia. W elektroforezie białek surowicy nie potwierdzono obecności białka monoklonalnego, odnotowano natomiast znacznie podwyższone stężenie wolnych łańcuchów lekkich lambda (FLC, *free light chain*)

w surowicy, wynoszące 5095,37 mg/l, przy stosunku stężeń łańcuchów lambda/kappa 622 mg/l. W badaniu CT kośćca stwierdzono uogólnioną poroż struktur kostnych oraz obecność rozszanych zmian osteolitycznych (największa o wymiarach 18 × 13 mm) w kościach pokrywy czaszki, kręgosłupa szyjnego, piersiowego, w kościach udowych, piszczelowych i strzałkowych. Ustalono rozpoznanie MM/choroby łańcuchów lekkich lambda w stadium zaawansowania II według skali Durie-Salmona, II według Międzynarodowego Indeksu Prognozy (ISS, *International Staging System*).

Chorego zakwalifikowano do chemioterapii pierwszej linii bortezomib–cyklofosfamid–deksametazon (VCD). Leczenie rozpoczęto w lutym 2017 roku, w standardowych dawkach: 1,3 mg/m² bortezomibu w dniach 1., 4., 8. i 11.; 500 mg/m² cyklofosfamidu w dniach 1. i 8., 40 mg deksametazonu w dniach 1.–4. i 8.–11., w 28-dniowych cyklach. Równocześnie podjęto leczenie wspomagające z zastosowaniem kwasu zolendronowego oraz profilaktykę przeciwbakteryjną, przeciwwirusową (sulfametoksazol + trimetoprim, acyklowir). W trakcie leczenia zaobserwowano wzrosty glikemii do 300 mg/dl, co stanowiło o konieczności wdrożenia insulinoterapii oraz redukcji dawki deksametazonu do 12 mg w dniach 1.–2., 4.–5., 8.–9. i 11.–12. Po 6 cyklach leczenia odnotowano bardzo dobrą częściową remisję choroby (VGPR, *very good partial response*), ze spadkiem stężenia FLC lambda w surowicy do 455,52 mg/l (ok. 91%). W sierpniu 2017 roku wykonano diagnostyczną koronarografię, a następnie angioplastykę prawej tętnicy wieńcowej (PTCA RCA, *percutaneous transluminal coronary angioplasty right coronary artery*) z implantacją stentu metalowego (BMS, *bare-metal stent*). Ze względu na choroby współistniejące odstąpiono od procedury autotransplantacji szpiku kostnego (auto-HSCT, *autologous hematopoietic stem cell transplantation*). Zważywszy na rozwój powikłań zapalnych (infekcja gardła, zapalenie płuc) oraz hipogammaglobulinemię (IgG 3,3 g/l, IgM 0,25 g/l, IgA 0,5 g/l), zdecydowano o zakończeniu leczenia w październiku 2017 po 7. cyklu chemioterapii, rozpoczęciu suplementacji immunoglobulin oraz ścisłej obserwacji.

W styczniu 2018 roku, zaledwie po 3 miesiącach od zakończenia chemioterapii według schematu VCD, stwierdzono progresję choroby (PD, *progression disease*), wzrost stężenia FLC lambda do 1036,61 mg/l. Podjęto leczenie drugiego rzutu według chematu talidomid–deksametazon (TD). Stosowano talidomid w dawce 100 mg/dobę, deksametazon w dawce 12 mg w dniach 1.–4., w trakcie 28-dniowych cykli leczenia. W przebiegu terapii

zaobserwowano rozwój polineuropatii w stopniu 3. według NCI CTCAE (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*). Leczenie zakończone w grudniu 2018 roku, po zakończonych 10 cyklach, uzyskując stabilizację choroby (SD, *stable disease*). Uzyskano obniżenie stężenia FLC lambda do 674,0 mg/l (ok. 35%).

W lutym 2018 roku odnotowano zwiększenie stężenia FLC lambda do 1204,6 mg/l. Chory zgłaszał pogorszenie stanu ogólnego, osłabienie. W badaniach dodatkowych ponownie obserwowano niedokrwistość (Hb 10,5 g/dl). W związku z agresywnym przebiegiem, krótkimi okresami remisji choroby zdecydowano o poszerzeniu diagnostyki o badanie cytogenetyczne szpiku kostnego. Chorego zakwalifikowano do kolejnej linii chemioterapii według schematu lenalidomid–deksametazon (Rd). Zalecono lenalidomid w dawce 25 mg/dobę, deksametazon w dawce 20 mg w dniach 1.–4., 8.–11. i 15.–18., w trakcie 28-dniowych cykli. W uzyskanym wyniku badania techniką FISH stwierdzono złożone zaburzenia molekularne, delecję genu *TP53* w 36% oraz amplifikację genu *CKS1B* (*locus* 1q21) w 100% ocenianych plazmocytów. Z powodu takiej sytuacji wystosowano wnioski o leczenie icksazomibem w ramach programu wczesnego dostępu do leku. Iksazomib dołączono do terapii w 2. cyklu leczenia Rd w dawce 4 mg w dniach 1., 8. i 15. Kontynuowano podaż podskórnych preparatów immunoglobulin. W przebiegu leczenia odnotowano infekcję górnych dróg oddechowych, zapalenie płuc w stopniu 3. Obserwowano zmniejszenie nasilenia polineuropatii obwodowej do stopnia 1. w zakresie kończyn dolnych. Od 6. cyklu leczenia zdecydowano o redukcji dawkowania lenalidomidu do 15 mg/dobę. Za pomocą stosowanego leczenia uzyskano kontrolę choroby na poziomie SD. Najgłębszą odpowiedź odnotowano po 4. cyklu leczenia, obniżenie stężenia FLC lambda do 614,52 mg/l (o ok. 49%). Chory otrzymał łącznie 12. cykli leczenia. W maju 2020 roku stwierdzono progresję, wzrost wartości FLC lambda do 1090,0 mg/l. Pacjent jest poddany kolejnej linii chemioterapii według schematu pomalidomid–deksametazon (Pd).

Przypadek 2.

Mężczyzna w wieku 73 lat z nawrotem szpiczaka plazmocytowego IgG kappa (del 17p)

W czerwcu 2017 roku 72-letni mężczyzna z gammapatią monoklonalną został przyjęty do Kliniki Hematologii i Transplantacji Szpiku w Lublinie w celu rozszerzenia diagnostyki. Pacjent zgłaszał obserwowane od ostatnich kilku miesięcy osłabienie, okresowo poty nocne i bóle

kostne. Około 5 miesięcy wcześniej chory był hospitalizowany z powodu zapalenia prawego płuca na oddziale chorób wewnętrznych szpitala rejonowego. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono wówczas łagodną niedokrwistość normocytarną (Hb ~11,5 g/dl), odczyn Biernackiego (OB) około 100 mm/h oraz obecność białka monoklonalnego IgG kappa w surowicy (białko M 3,06 g/dl w styczniu 2017 r.). Chory leczył się przewlekłe z powodu nadciśnienia tętniczego oraz przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (COPD, *chronic obstructive pulmonary disease*).

W kontrolnych badaniach laboratoryjnych potwierdzono niedokrwistość (Hb 11,3 g/dl), odnotowano natomiast prawidłowe stężenia wapnia (Ca 2,17 mmol/l) i kreatyniny (0,9 mg/dl). W elektroforzezie białek surowicy był obecny wyraźny pik białka M IgG kappa o stężeniu 3,79 g/dl, stężenie FLC kappa w surowicy wynosiło 52,06 mg/l, a stosunek łańcuchów kappa/lambda — 24,56. W aspiracie szpiku kostnego stwierdzono zwiększony odsetek komórek plazmatycznych wykazujących ekspresję łańcuchów lekkich kappa w ocenie immunofenotypowej — około 20%. W wykonanej CT układu kostno-szkieletowego uwidoczono cechy osteoporozy z rozsianymi ogniskami osteolitycznymi (największa o wymiarach 20 mm) w obrębie kręgow kręgosłupa, w prawej kości udowej, w lewej kości ramiennej oraz w kościach stopy. W uzyskanym wyniku badania techniką FISH stwierdzono delecję genu *TP53* — 8%. Ostatecznie ustalono rozpoznanie MM IgG kappa w stadium zaawansowania III według skali Durie-Salmona, II według ISS.

Pacjenta zakwalifikowano do chemioterapii pierwszej linii według schematu bortezomib–talidomid–deksametazon (VTD). Leczenie rozpoczęto w lipcu 2017 roku. Stosowano bortezomib w dawce 1,3 mg/m² w dniach 1., 4., 8. i 11.; talidomid w dawce 100 mg/dobę, deksametazon 20 mg w dniach 1.–4. i 8.–11., w trakcie 28-dniowych cykli leczenia. Zalecono profilaktykę przeciwzakrzepową (enoksaparynę podskórnie [*s.c.*, *subcutaneous*]), przeciwwirusową (acyklowir), przeciwbakteryjną (sulfametoksazol + trimetoprim) oraz leczenie wspomagające pamidronianem disodowym. W trakcie leczenia obserwowano okresowo neutropenię w stopniu 3, zaparcia, obrzęki obwodowe i polineuropatię obwodową. Stosowano leki działające objawowo, od 4. cyklu zdecydowano o zmniejszeniu dawki deksametazonu do 10 mg w dniach 1.–4. i 8.–11. Leczenie zakończono po 5. cyklu ze względu na polineuropatię w stopniu 3. według NCI CTCAE, uzyskując częściową remisję (PR, *partial remission*), obniżenie stężenia białka M do 0,49 g/dl (ok. 87%). Chorego

nie kwalifikowano do auto-HSCT ze względu na zaawansowany wiek oraz choroby towarzyszące.

W październiku 2018 roku stwierdzono PD, wzrost białka M IgG kappa do 1,09 g/dl. W kontrolnych podstawowych badaniach laboratoryjnych nie obserwowano istotnych odchyłań. Chory nie skarżył się na dolegliwości. Istotnie wycofały się objawy polineuropatii, aktualnie oceniano je na zaburzenia stopnia 1. w zakresie kończyn dolnych. Chorego zakwalifikowano do chemioterapii drugiej linii według schematu IRd. Zalecono dawkowanie: 4 mg iksazomibu w dniach 1., 8. i 15, 25 mg lenalidomidu w dniach 1.–21., 20 mg deksametazonu w dniach 1., 8., 15. i 22. Kontynuowano profilaktykę przeciwwzakrzepową, przeciwwirusową, przeciwbakteryjną oraz leczenie pamidronianem disodowym. Tolerancja leczenia bardzo dobra. Pacjent dotychczas otrzymał 12 cykli chemioterapii. Od 8. cyklu IRd utrzymuje się bardzo dobra odpowiedź kliniczna (VGPR), w elektroforezie białek surowicy profil oligoklonalny, FLC w normie. Nie obserwowano dotychczas powikłań leczenia.

Przypadek 3.

Kobieta 72-letnia z nawrotem szpiczaka plazmocytozowego/choroby łańcuchów lekkich lambda (del 17p) z ciężką niewydolnością nerek

W czerwcu 2017 roku do Kliniki Hematologii i Transplantacji Szpiku w Lublinie została przyjęta 70-letnia pacjentka obciążona licznymi chorobami przewlekłymi, w średnim stanie ogólnym (3. stopień sprawności wg ECOG [*Eastern Cooperative Oncology Group*]), z głęboką niedokrwistością (Hb ~7,0 g/dl) wymagającą przetoczeń koncentratów krwinek czerwonych (kkcz), z przewlekłą ciężką niewydolnością nerek (szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej [eGFR, *estimated glomerular filtration rate*] ~15 ml/min), towarzyszącym białkomoczem, w celu rozszerzenia diagnostyki.

W wywiadzie stwierdzono około pół roku wcześniej zawał serca, stan po angioplastyce gałęzi przedniej zstępującej lewej tętnicy wieńcowej (PCI LAD, *percutaneous coronary intervention left anterior descending*) z implantacją stentu uwalniającego lek (DES, *drug-eluting stent*) o działaniu przeciwproliferacyjnym powikłane zaburzeniami rytmu serca o charakterze migotania komór i nagłym zatrzymaniem krążenia. W ostatnich 3 miesiącach u chorego występowały znaczne osłabienie i zmniejszenie masy ciała około 15 kg. W kontrolnych badaniach laboratoryjnych obserwowano stopniowe pogarszanie parametrów funkcji nerek (kreatynina ~5 mg/dl, eGFR ~10–15 ml/min), białkomocz i niedokrwistość, OB do 120 mm/h.

W elektroforezie białek surowicy nie potwierdzono obecności białka monoklonalnego, odnoto-

wano natomiast znacznie podwyższone stężenie FLC lambda — 5529,43 mg/l, przy stosunku stężeń łańcuchów lambda/kappa około 265. W aspiracie szpiku kostnego stwierdzono zwiększony odsetek komórek plazmatycznych wykazujących ekspresję łańcuchów lekkich lambda w ocenie immunofenotypowej — około 38%. W uzyskanym wyniku badania techniką FISH stwierdzono delecję genu *TP53* — 100%. W wykonanej CT układu kostno-szkieletowego uwidoczono cechy osteoporozy z pojedynczymi ogniskami osteolitycznymi. Ostatecznie ustalono rozpoznanie MM/choroby łańcuchów lekkich lambda w stadium zaawansowania III według skali Durie-Salmona, III według ISS.

Pacjentkę zakwalifikowano do chemioterapii pierwszej linii według schematu VCD. Leczenie rozpoczęto w lipcu 2017 roku, w dawkach 1,3 mg/m² bortezomibu w dniach 1., 4., 8. i 11.; 375 g/m² cyklofosfamidu w dniach 1. i 8., 20 mg deksametazonu w dniach 1.–4., 8.–11., w trakcie 28-dniowych cykli. Równocześnie podjęto profilaktykę przeciwbakteryjną i przeciwwirusową (sulfametoksazol + trimetrim, acyklowir) oraz kontynuowano leczenie przeciwkrzepliwe (klopidogrel).

W 4. dniu 1. cyklu VCD doszło do nagłego pogorszenia się stanu ogólnego. Pacjentka zgłosiła ból w klatce piersiowej po lewej stronie, promieniujący do barków i łopatki, oraz wymioty. W wykonanym zapisie elektrokardiograficznym (EKG) zaobserwowano obniżenie odcinka ST w odprowadzeniach V5–V6, a w badaniach laboratoryjnych — narastanie stężeń troponiny sercowej. Chorą z podejrzeniem ostrego zespołu wieńcowego przeniesiono do kliniki kardiologii. Ostatecznie rozpoznano zawał serca bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI, *non-ST-elevated myocardial infarction*) i wykonano skuteczną angioplastykę pnia lewej tętnicy wieńcowej (LM, *left main coronary*) z implantacją DES uwalniającego lek o działaniu przeciwproliferacyjnym.

Po ustabilizowaniu stanu klinicznego chorą ponownie konsultowano hematologicznie w 14. dobie po zabiegu. Zdecydowano o kontynuacji chemioterapii VCD ze zredukowaną dawką deksametazonu do 8 mg podawanych doustnie (*p.o.*, *per os*) w dniach 1.–4. i 8.–11. Po zakończonym 1. cyklu leczenia odnotowano PR, obniżenie stężenia FLC lambda do 2581,22 mg/l (~53,3%). W przebiegu leczenia obserwowano okresowo niedokrwistość, wymagającą przetoczeń kkcz (raz/2 mies.), oraz polineuropatię w stopniu 2. według kryteriów NCI CTCAE. Uzyskano stabilizację parametrów nerkowych (eGFR ~15–20 ml/min) z zachowaną diurezą, bez zaburzeń elektrolitowych. Pacjentka

nie wymagała dializoterapii. Łącznie otrzymała 8 cykli chemioterapii VCD. Leczenie zakończono w czerwcu 2018 roku, uzyskując VGPR z redukcją stężenia FLC lambda do 73,6 mg/l (~98,6%).

Nawrót choroby stwierdzono wkrótce, po upływie 4 miesięcy od zakończenia leczenia nastąpił 3-krotny wzrost stężenia FLC lambda — do 238,8 mg/l. W kontrolnych badaniach laboratoryjnych obserwowano umiarkowaną niedokrwistość (Hb 8–9 g/dl) oraz cechy przewlekłej ciężkiej niewydolności nerek (eGFR ~15–20 ml/min). Pacjentka nie skarżyła się na istotne dolegliwości. Stan sprawności oceniono na 2. w skali ECOG. W październiku 2018 rozpoczęto chemioterapię drugiej linii według schematu IRd, w zredukowanych dawkach ze względu na choroby współistniejące. Zalecono dawkowanie: 3 mg icksazomibu w dniach 1., 8. i 15., 5 mg lenalidomidu w dniach 1.–21., 8 mg deksametazon w dniach 1., 8., 15. i 22. Stosowano profilaktykę przeciwbakteryjną i przeciwwirusową oraz kontynuowano leczenie przeciwkrzepliwe (kwas acetylosalicylowy). W przebiegu leczenia obserwowano nawracające infekcje dróg moczowych, zapalenie płuc wymagające hospitalizacji oraz niedokrwistość wymagającą przetoczeń kkcż średnio raz na 2 miesiące. Nie obserwuje się pogorszenia funkcji nerek czy układu krążenia. Diureza była zachowana, nie obserwowano zaburzeń elektrolitowych, eGFR wynosił około 20 ml/min, w kontrolnym badaniu echokardiograficznym frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF, *left ventricular ejection fraction*) miała wartość około 58%. Od 6. cyklu leczenia utrzymuje się odpowiedź kliniczną na poziomie VGPR z redukcją FLC nie mniejszą niż 90%. Pacjentka otrzymała dotychczas 18 cykli chemioterapii IRd. Leczenie jest kontynuowane.

Przypadek 4.

Mężczyzna w wieku 55 lat z nawrotem szpiczaka plazmocytozowego z następczą, kolejną autologiczną transplantacją komórek krwiotwórczych (del 17p)

W październiku 2011 roku do Kliniki Hematologii USK w Białymstoku przyjęto 49-letniego mężczyznę, bez dotychczasowego wywiadu chorób przewlekłych, w celu diagnostyki w kierunku MM. Chory przy przyjęciu zgłaszał bóle kostne, zwłaszcza w zakresie odcinka lędźwiowo-krzyżowego kręgosłupa, nadmierną potliwość oraz ogólne osłabienie. Przedmiotowo z istotnych odchyień od stanu prawidłowego stwierdzono ograniczenie ruchomości kręgosłupa L/S. W morfologii krwi nie stwierdzono istotnych odchyień poza rulonizacją erytrocytów. W badaniach biochemicznych wykryto wysokie stężenie białka całkowitego ([TP, *total pro-*

tein] = 12,9 g/dl) z pikiem paraproteiny we frakcji gammaglobulin. W immunofikacji surowicy krwi stwierdzono obecność dwóch frakcji białka monoklonalnego: 1) IgG kappa o stężeniu 5,78 g/dl oraz 2) IgG kappa o stężeniu 0,32 g/dl. Stężenia wapnia i kreatyniny w surowicy pozostawały w normie, a wartość beta₂-mikroglobuliny wynosiła 10,2 mg/l. Wykonano biopsję szpiku oraz trepanobiopsję; w mielogramie opisano szpik bogatokomórkowy z 32-procentowym naciekiem plazmocytozów, natomiast w badaniu histopatologicznym trepanobiopsjatu stwierdzono nacieki komórek plazmatycznych w ilości 60%. W badaniu rentgenowskim (RTG) układu kostnego ujawniono uogólnione rozrzedzenie struktury kostnej, liczne ubytki osteolityczne w kościach pokrywy czaszki, obojczykach, łopatkach, żebrach, mostku, kościach długich, miednicy i kręgosłupach. Ponadto w CT kręgosłupa stwierdzono twór guzowaty o wymiarach około 47 × 41 × 14 mm niszczący trzon kręgu Th10, częściowo wpuklający się do światła kanału kręgowego z jego wtórnym przewężeniem oraz złamanie kompresyjne trzonu kręgu Th2 z obecnością masy miękkotkankowej o wymiarach 21 × 20 × 11 mm z niewielkim zwężeniem kanału kręgowego, a także masę patologiczną w trzonie kręgu L2 po prawej stronie o wymiarze 40 × 18 × 14 mm obejmującą nasadę łuku z obniżeniem wysokości trzonu. Rozpoznano MM IgG kappa C(-)R(-)A(-)B(+) w III stadium zaawansowania według ISS.

W ramach leczenia wstępnego wykonano dwa zabiegi plazmaferezy, a następnie rozpoczęto leczenie chemioterapią systemową wraz z typowym leczeniem wspomagającym i profilaktycznym. Od października 2011 do kwietnia 2012 roku podano jeden kurs CD (cyklofosfamid, deksametazon) oraz cztery kursy CTD (cyklofosfamid, talidomid, deksametazon). Następnie leczenie wstrzymano z powodu krytycznego niedokrwienia lewej kończyny dolnej w przebiegu zatoru tętniczego skutkującego nadkłykciową amputacją kończyny w kwietniu 2012 roku. W sierpniu 2012 roku dokonano oceny stanu choroby zasadniczej i stwierdzono odpowiedź częściową. Kontynuowano chemioterapię według schematu CTD; podano dwa kolejne kursy terapii, uzyskując bardzo dobrą częściową odpowiedź. Dodatkowo chorego poddano dwóm zabiegom wertebroplastyki kręgow łędźwiowych. W ramach konsolidacji leczenia zastosowano wysokodawkowaną chemioterapię z następczą autologiczną transplantacją krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-SCT, *autologous stem cell transplantation*) w układzie tandemowym (kwiecień 2013 r. po kondycjonowaniu napromienianiem całego szpiku

[TMI, *total body irradiation*] oraz sierpień 2013 r. po kondycjonowaniu dużymi dawkami melfalanu [HD-Mel, *high-dose melphalan*]). Po zastosowanym leczeniu u chorego utrzymywała się VGPR. Przez kolejne 4,5 roku chory pozostawał pod obserwacją ambulatoryjną.

Pierwszy nawrót choroby stwierdzono w październiku 2017 roku: nastąpił wzrost stężenia białka monoklonalnego do 3,7 g/dl, doszło do nacieczenia szpiku w trepanobiopcie do 50% oraz pojawiły się nowe zmiany lityczne w kośćcu. W leczeniu zastosowano chemioterapię VCD według typowego schematu z towarzyszącym leczeniem wspomagającym. Terapię wikłały pogłębienie polineuropatii oraz infekcje dróg oddechowych, co wymuszało przerwy w leczeniu. W lutym 2018 roku dokonano oceny choroby zasadniczej po czterech kursach VCD — stwierdzono stabilizację z obecnością białka M w stężeniu 2,7 g/dl oraz z utrzymującym się naciekiem plazmatycznokomórkowym w badaniu histopatologicznym na poziomie około 25%. Wykonano badanie cytogenetyczne, w którym stwierdzono delecję 17p. Rozpoczęto terapię IRd w typowym układzie: iksazomib w dawce 4 mg w dniach 1., 8., i 15. + lenalidomid w dawce 25 mg przez 21 dni oraz deksametazon dawce 40 mg 1., 8., 15. i 22. dnia.

W kwietniu 2019 roku pacjent był po 14 kursach IRd. W ocenie stanu choroby stwierdzono częściową odpowiedź na leczenie z redukcją nacieku komórek plazmatycznych do poniżej 10% w badaniu histopatologicznym. Pacjenta zakwalifikowano do kolejnej procedury autotransplantacji. W październiku 2019 roku chorego poddano mobilizacji pośrednimi dawkami arabinozydu cytozyny (ID-Ara-C, *intermediate Ara-C*), w wyniku której skolekcjonowano krwiotwórcze komórki macierzyste. W grudniu 2019 roku przeprowadzono trzeci zabieg wysokodawkowanej chemioterapii wspomaganej auto-SCT. Wskutek przeprowadzonych terapii uzyskano częściową odpowiedź na leczenie, która utrzymuje się do tej pory (10 miesięcy od auto-SCT). Przez cały okres leczenia nie zanotowano żadnych powikłań o nasileniu większym niż II stopień według CTCAE, a tolerancja leczenia była całkowicie zadowalająca.

Przypadek 5.

Kobieta w wieku 55 lat z nawrotem szpiczaka plazmocytozowego po autologicznej transplantacji komórek krwiotwórczych, z planowaną następczą allogeniczną transplantacją komórek krwiotwórczych (t(4;14) oraz trisomia chromosomu 11)

U 55-letniej chorej w styczniu 2015 roku rozpoznano MM na podstawie oceny histopatologicz-

nej materiału pobranego podczas zaopatrzenia patologicznego złamania szyjki kości udowej. Po czterech cyklach leczenia VTD wykonano mobilizację i zbiórkę macierzystych komórek krwiotwórczych w ośrodku łódzkim. Po kolejnych dwóch cyklach VTD przeprowadzono przeszczepienie. Status choroby przed pierwszym przeszczepieniem (MEL-200 [melfalan w dawce 200 mg/m²] — 30.11.2015 r.) to bardzo dobra częściowa odpowiedź, całkowita odpowiedź przed drugim (MEL-140 [melfalan w dawce 140 mg/m²] — 11.04.2016 r.). Następnie prowadzono jeszcze przez pół roku leczenie podtrzymujące remisję z zastosowaniem talidomidu (koniec w grudniu 2016 r.).

W styczniu 2019 roku pojawiły się u chorej bardzo nasilone dolegliwości bólowe ze strony układu kostnego. W badaniu immunohistochemicznym trepanobiopatu potwierdzono progresję choroby podstawowej. Od lutego 2019 roku zastosowano leczenie IRd z bardzo dobrą tolerancją, poprawą stanu ogólnego chorej i ograniczeniem stopnia dolegliwości bólowych. Pacjentka dotychczas otrzymała 20 cykli leczenia IRd z dobrą tolerancją. Dolegliwości bólowe ze strony układu kostnego ustąpiły. Uzyskano odpowiedź całkowitą. Ze względu na wykonanie już w przeszłości tandemowe przeszczepienia, wysokie ryzyko cytogenetyczne (t(4;14) oraz trisomia chromosomu 11) oraz krótką pierwszą remisję chorą zakwalifikowano do procedury allogenicznej transplantacji szpiku kostnego (allo-SCT, *allogeneic stem cell transplantation*) w Instytucie Onkologii w Gliwicach.

2 września 2020 chora otrzymała chemioterapię mieloablacyjną według schematu MEL-140.

Przypadek 6.

Mężczyzna w wieku 55 lat z drugim nawrotem szpiczaka plazmocytozowego, po dwukrotnej autologicznej transplantacji komórek krwiotwórczych, z agresywnym przebiegiem choroby

Czterdziestoosmioletni pacjent zgłosił się do Centrum Onkologii — Instytutu (CO-I) w Warszawie w 2010 roku z kilkumiesięcznym wywiadem silnych bólów kostnych i podejrzeniem zmian osteolitycznych w kościach kręgosłupa, wysuniętym na podstawie badania RTG kręgosłupa piersiowo-lędźwiowego, wykonanego w ramach podstawowej opieki zdrowotnej (POZ). W trakcie przeprowadzonej w CO-I diagnostyki stwierdzono: rozsiane zmiany osteolityczne, najbardziej nasilone w kręgosłupie piersiowym, lędźwiowym i kości krzyżowej oraz w miednicy i mostku, wysokie stężenie białka M w surowicy (32 g/l) w klasie IgG z obecnością łańcuchów lekkich lekkich kappa, niedokrwistość

ze stężeniem Hb 10,2 g/dl oraz 35-procentowe zajęcie szpiku przez nacieki komórek plazmatycznych. Rozpoznano MM w stadium zaawansowania IIIA według skali Durie-Salmona, IIIA według ISS.

Pacjenta zakwalifikowano do leczenia indukcyjnego według schematu CTD z planem procedury przeszczepienia. Chory otrzymał 8 kursów chemioterapii CTD, uzyskując VGPR. W trakcie leczenia indukcyjnego przeprowadzono skuteczną mobilizację i kolekcję komórek macierzystych z zastosowaniem dużych dawek cyklofosfamidu i czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF, *granulocyte colony-stimulating factor*). Jednocześnie z leczeniem indukcyjnym stosowano leczenie wspomagające bifosfonianami, a po zebraniu komórek macierzystych u pacjenta napromieniano obszar najbardziej zaawansowanych zmian destrukcyjnych w kośćcu, tj. na okolicę Th10–S5. W 2011 roku, po mieloablacji MEL-200, wykonano auto-SCT, podając $2,7 \times 10^6$ CD34/kg mc. Ze względu na utrzymywanie się VGPR po auto-SCT chorego zakwalifikowano do leczenia podtrzymującego talidomidem, który stosowano do czasu progresji choroby, tj. przez 3 lata (2011–2014). W 2014 roku, przy braku objawów klinicznych, na podstawie rutynowo wykonywanych kontrolnych badań krwi i moczu, zdiagnozowano PD. Stwierdzono podwyższone stężenie TP w surowicy, istotnie podwyższone stężenie wolnych FLC w surowicy, z nieprawidłowym stosunkiem stężeń FLC i obecność białka Bence-Jonesa w moczu (nieobecnego wyjściowo). Pogłębienie diagnostyki wykazało ponownie 30-procentowe zajęcie szpiku przez plazmocyty oraz obecność nowych zmian osteolitycznych w czaszce, żebrach i kościach kończyn długich. Nie stwierdzono wówczas negatywnych cytogenetycznych czynników rokowniczych. Pacjenta zakwalifikowano do leczenia systemowego drugiej linii według schematu PAD (bortezomib, doksorubicyna, deksametazon), które okazało się nieskuteczne — po czterech kursach nie uzyskano zadowalającej odpowiedzi (poniżej PR). Dodatkowo wystąpiły działania niepożądane w postaci neutropenii 3. stopnia i polineuropatii obwodowej 3. stopnia (z tego powodu pacjent wymagał G-CSF oraz redukcji dawek bortezomibu). Jako leczenie trzeciej linii zastosowano chemioterapię indywidualną CE (cyklofosfamid, etopozyd). Po sześciu kursach CE uzyskano PR, wykonano ponowną mobilizację i kolekcję komórek macierzystych z zastosowaniem dużych dawek cyklofosfamidu oraz G-CSF (pleriksafor). W 2015 roku wykonano drugą procedurę przeszczepienia, podając $4,1$

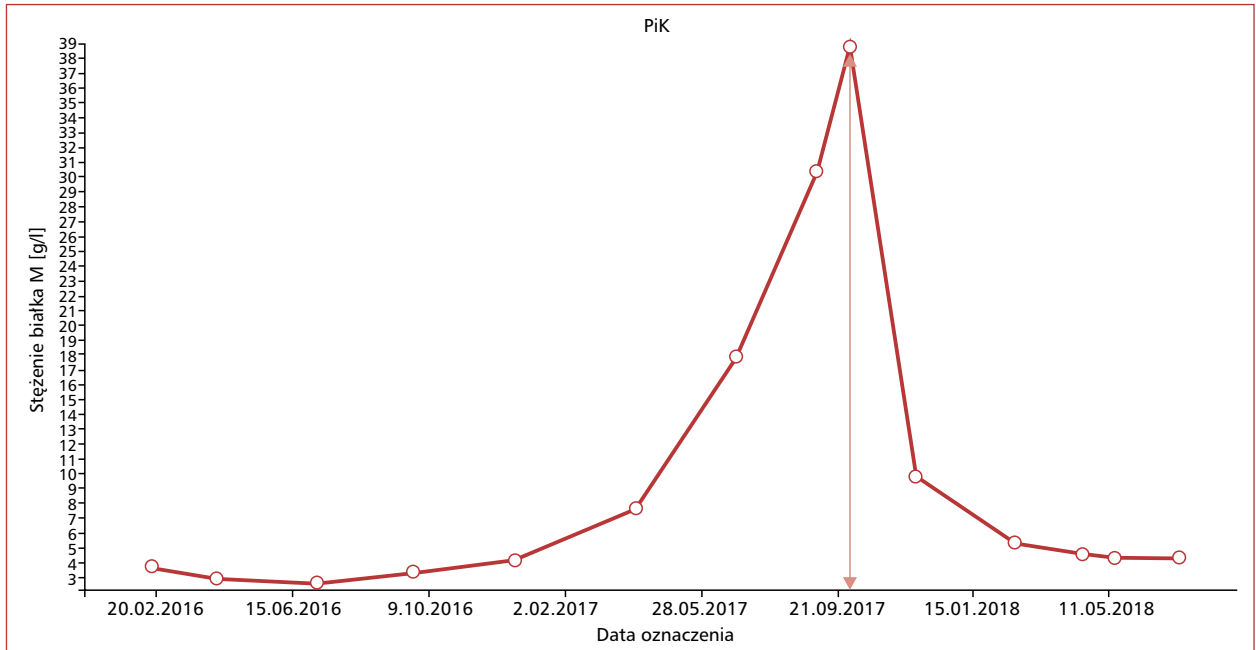
$\times 10^6$ CD34/kg mc. Ponownie w ocenie odpowiedzi na auto-SCT stwierdzono VGPR, która utrzymywała się przez 2 lata. W 2017 roku nastąpiła druga progresja choroby; stwierdzono masywne białko M w surowicy (IgG 6000 mg/dl), wysokie stężenia FLC kappa zarówno w surowicy jak i w moczu, niedokrwistość i małopłytkowość. We wrześniu 2017 roku pacjent rozpoczął leczenie systemowe czwartej linii lenalidomidem, iksazomibem i deksametazonem. Po 12 miesiącach terapii uzyskano bardzo dobry efekt: normalizację stężenia TP, istotne obniżenie stężenia IgG oraz normalizację stosunku stężeń FLC w surowicy. Istotnej poprawie uległa morfologia krwi obwodowej — nie stwierdzono małopłytkowości ani niedokrwistości. W ostatnich badaniach kontrolnych białek z września 2018 roku utrzymywało się białko M IgG kappa w surowicy i białko Bence-Jonesa w nieznacznych stężeniach (odpowiedź oceniono jako VGPR). Pacjent kontynuuje leczenie z dobrą tolerancją hematologiczną, wymagał natomiast redukcji dawki deksametazonu ze względu na niepożądane objawy steroidoterapii. Bardzo dobrą laboratoryjną odpowiedź na leczenie przedstawiono na rycinach 1 i 2.

Dyskusja

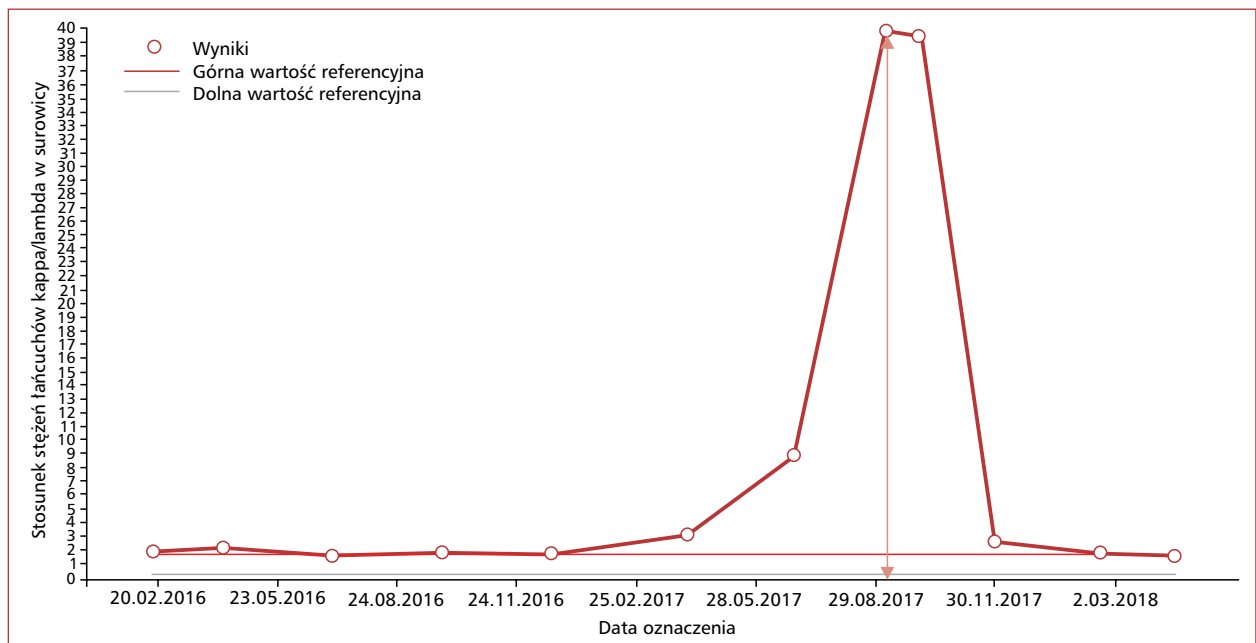
Leczenie pacjentów z RRMM stanowi wyzwanie w codziennej praktyce klinicznej. Mimo ogromnego postępu, związanego z wprowadzeniem PI oraz ImiD, MM pozostaje chorobą nieuleczalną. Obecnie podstawą terapii tej jednostki chorobowej są nowoczesne schematy dwu-, trój-, a nawet czterolekowe składające się z ImiD, PI, glikokortykosteroidów, przeciwciał monoklonalnych i klasycznych chemioterapeutyków [9, 10].

Według międzynarodowej klasyfikacji prognostycznej odsetek przeżycia 5-letniego w stadium R-ISS równym 1 wynosi 82%, w stadium R-ISS równym 2 — 62%, natomiast w stadium R-ISS równym 3 — jedynie 40%. Czynniki warunkujące gorsze rokowanie chorych w stadium R-ISS równy 3 to stężenie beta₂-mikroglobuliny powyżej 5,5 mg/l, podwyższona aktywność dehydrogenazy mleczanowej w surowicy (LDH) i/lub obecność niekorzystnych zmian cytogenetycznych, takich jak: del17p, t(4;14), t(14;16) [11].

Zaburzenia cytogenetyczne wysokiego ryzyka występujące u pacjentów z MM stanowią szczególne wyzwanie terapeutyczne. Aberracje chromosomowe w komórkach nowotworowych prowadzą do rozwoju oporności, co przekłada się na zmniejszenie liczby całkowitych i głębokich od-



Rycina 1. Redukcja piku białka M w elektroforezie białek w surowicy krwi pod wpływem leczenia IRd (iksazomib, lenalidomid, deksametazon). Strzałką wskazano czas rozpoczęcia leczenia IRd



Rycina 2. Dynamika zmian wartości wolnych łańcuchów lekkich (FLC, *free light chain*) lambda w surowicy w trakcie leczenia według schematu IRd (iksazomib, lenalidomid, deksametazon). Strzałką wskazano czas rozpoczęcia leczenia IRd

powiedzi na leczenie oraz skróceniu czasu do PFS i czasu całkowitego przeżycia (OS, *overall survival*) [12]. W związku z niezadowolającymi efektami leczenia MM wysokiego ryzyka poszukiwane są

nowe leki i schematy o wyższej skuteczności przy jednocześnie niezwiększonej toksyczności [13].

Inhibitory proteasomu to grupa leków, które wiążą się z kompleksem proteasomalnym,

prowadząc do zablokowania aktywności chymotrypsynopodobnej, co w konsekwencji powoduje nagromadzenie nieprawidłowych białek w komórce nowotworowej oraz uruchomienie kaskady apoptozy [14]. Pierwszym PI szeroko stosowanym w terapii przeciwnowotworowej jest bortezomib, który szybko i odwracalnie hamuje aktywność proteasomu, wywołując zmniejszenie ekspresji białek odpowiadających za przeżycie, rozwój i proliferację komórek nowotworowych. Jest to lek podawany w postaci iniekcji dożylnych lub podskórnych. W profilu działań niepożądanych dominują przede wszystkim toksyczność hematologiczna oraz polineuropatia i zakażenia [15]. Druga generacja PI, znacznie mniej obciążona ryzykiem neurotoksyczności, to nieodwracalny PI karfilzomib oraz odwracalny PI iksazomib [16].

Zastosowany w opisywanych przypadkach iksazomib w schemacie IRd jest pierwszym doustnym PI zarejestrowanym do leczenia MM. Lek ten wiąże się preferencyjnie z podjednostką beta 5 proteasomu, indukując aktywację apoptozy komórek szpiczaka. Wskazania rejestracyjne to leczenie, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem, u dorosłych pacjentów z MM, u których wcześniej zastosowano co najmniej jeden schemat terapii [15]. Na szczególną uwagę zasługuje fakt, że w badaniu rejestracyjnym TOURMALINE-MM1 zaobserwowano wydłużenie PFS z 9,7 do 21,4 miesiąca w grupie chorych ze szpiczakiem wysokiego ryzyka związanego ze zmianami cytogenetycznymi del17p, t(4;14), t(14;16). Ponadto nie zanotowano dodatkowej toksyczności związanej z dołączeniem iksazomibu do terapii Rd [8]. Iksazomib badano również w subpopulacjach pacjentów z niekorzystnymi zmianami cytogenetycznymi i wykazano wydłużenie PFS w poszczególnych grupach pacjentów: z del(17p) (współczynnik ryzyka [HR, hazard ratio] 0,596; 95-proc. przedział ufności [CI, confidence interval]: 0,286–1,243), amplifikacją 1q21 (HR 0,781; 95% CI: 0,492–1,240) oraz grupie pacjentów ze współwystępowaniem niekorzystnych zmian cytogenetycznych i/lub amplifikacją 1q21 (HR 0,664; 95% CI: 0,474–0,928) [17].

Zarówno w aktualnych zaleceniach klinicznych Polskiej Grupy Szpiczakowej, jak i amerykańskiej NCCN (National Comprehensive Cancer Network) wskazuje się iksazomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem w leczeniu MM u chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną linię leczenia [18, 19]. Warto podkreślić, że w przypadku skojarzenia iksazomibu, lenalidomidu oraz deksametazonu, jak również schematów zawierających karfilzomib wykazano poprawę OS pacjentów z nawrotowym lub opornym MM [20–22].

Przypadki przedstawione w niniejszym opracowaniu ilustrują dobre efekty leczenia u pacjentów obciążonych niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi, w tym obecnością zmian cytogenetycznych wysokiego ryzyka. U pacjentów uzyskano odpowiedź na leczenie, co w niektórych przypadkach pozwoliło na zastosowanie wysokodawkowej chemioterapii wspomaganą autotransplantacją komórek krwiotwórczych. Ponadto, uwzględniając liczne choroby towarzyszące oraz odległość do ośrodków referencyjnych, zastosowanie doustnej terapii z iksazomibem u większości pacjentów może prowadzić do znaczącego poprawienia komfortu życia chorego oraz zmniejszyć ryzyko przerwania terapii w praktyce klinicznej z powodów niezwiązanych z progresją lub toksycznością leczenia [23].

Ewolucja klonalna związana z przebiegiem leczenia szpiczaka prowadzi do selekcji opornych klonów prowadzących do utraty odpowiedzi na terapię. Stosowane terapie skutkują usunięciem klonów lekowrażliwych, jednocześnie promując progresję klonów agresywnych [24]. Dlatego korzystne jest stosowanie wielolekowych terapii o możliwie najwyższej skuteczności wobec różnych klonów lub subklonów komórek szpiczakowych. Zazwyczaj nowe leki stosuje się w połączeniu z tradycyjnymi lekami cytotoksycznymi, co pozwala na uzyskanie dobrej odpowiedzi na leczenie oraz wydłużenie PFS u większości pacjentów z RRMM [25].

Podsumowując, doustny, dobrze tolerowany schemat obejmujący stosowanie iksazomibu, lenalidomidu oraz deksametazonu stanowi istotną opcję terapeutyczną u wszystkich pacjentów z nawrotowym lub opornym MM, ze szczególnym uwzględnieniem pacjentów wysokiego ryzyka z niekorzystnymi zmianami cytogenetycznymi.

Źródła finansowania/udział w grantach

Nie dotyczy.

Piśmiennictwo

1. Multiple myeloma: 2018 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol.* 2018; 93(8): 981–1114, doi: [10.1002/ajh.25117](https://doi.org/10.1002/ajh.25117), indexed in Pubmed: [30400719](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30400719/).
2. Kazmi SM, Nusrat M, Gunaydin H, et al. Outcomes among high-risk and standard-risk multiple myeloma patients treated with high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem-cell transplantation. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2015; 15(11): 687–693, doi: [10.1016/j.clml.2015.07.641](https://doi.org/10.1016/j.clml.2015.07.641), indexed in Pubmed: [26361647](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26361647/).
3. Mikhael JR, Dingli D, Roy V, et al. Mayo Clinic. Management of newly diagnosed symptomatic multiple myeloma: updated Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) consensus guidelines 2013. *Mayo Clin Proc.* 2013; 88(4):

- 360–376, doi: [10.1016/j.mayocp.2013.01.019](https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2013.01.019), indexed in Pubmed: [23541011](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23541011/).
4. Sonneveld P, Avet-Loiseau H, Lonial S, et al. Treatment of multiple myeloma with high-risk cytogenetics: a consensus of the International Myeloma Working Group. *Blood*. 2016; 127(24): 2955–2962, doi: [10.1182/blood-2016-01-631200](https://doi.org/10.1182/blood-2016-01-631200), indexed in Pubmed: [27002115](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27002115/).
 5. Fonseca R, Bergsagel PL, Drach J, et al. International Myeloma Working Group. International Myeloma Working Group molecular classification of multiple myeloma: spotlight review. *Leukemia*. 2009; 23(12): 2210–2221, doi: [10.1038/leu.2009.174](https://doi.org/10.1038/leu.2009.174), indexed in Pubmed: [19798094](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19798094/).
 6. Kuiper R, van Duin M, van Vliet MH, et al. Prediction of high- and low-risk multiple myeloma based on gene expression and the International Staging System. *Blood*. 2015; 126(17): 1996–2004, doi: [10.1182/blood-2015-05-644039](https://doi.org/10.1182/blood-2015-05-644039), indexed in Pubmed: [26330243](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26330243/).
 7. Gupta N, Hanley MJ, Xia C, et al. Clinical pharmacology of ixazomib: the first oral proteasome inhibitor. *Clin Pharmacokinet*. 2019; 58(4): 431–449, doi: [10.1007/s40262-018-0702-1](https://doi.org/10.1007/s40262-018-0702-1), indexed in Pubmed: [30117017](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30117017/).
 8. Mateos MV, Masszi T, Grzasko N, et al. TOURMALINE-MM1 Study Group. Oral ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2016; 374(17): 1621–1634, doi: [10.1056/NEJMoa1516282](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1516282), indexed in Pubmed: [27119237](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27119237/).
 9. Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, et al. ESMO Guidelines Committee. Multiple myeloma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017; 28(Suppl_4): iv52–iv61, doi: [10.1093/annonc/mdx096](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx096), indexed in Pubmed: [28453614](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28453614/).
 10. Charliński G. Leczenie nawrotowego/opornego szpiczaka plazmocytozowego w Polsce w oparciu o program lekowy Ministerstwa Zdrowia w nawiązaniu do zaleceń Europejskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej. *Hematologia*. 2020; 11(1): 21–28, doi: [10.5603/hem.2020.0003](https://doi.org/10.5603/hem.2020.0003).
 11. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, et al. Revised International Staging System for multiple myeloma: a report from International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol*. 2015; 33(26): 2863–2869, doi: [10.1200/JCO.2015.61.2267](https://doi.org/10.1200/JCO.2015.61.2267), indexed in Pubmed: [26240224](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26240224/).
 12. Avet-Loiseau H, Hulin C, Campion L, et al. Genetic abnormalities and survival in multiple myeloma: the experience of the Intergroupe Francophone du Myélome. *Blood*. 2007; 109(8): 3489–3495, doi: [10.1182/blood-2006-08-040410](https://doi.org/10.1182/blood-2006-08-040410), indexed in Pubmed: [17209057](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17209057/).
 13. Lancman G, Tremblay D, Barley K, et al. The effect of novel therapies in high-molecular-risk multiple myeloma. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2017; 15(11): 870–879, indexed in Pubmed: [29200420](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29200420/).
 14. Qureshi N, Vogel S, Way CV, et al. The proteasome: a central regulator of inflammation and macrophage function. *Immunol Res*. 2005; 31(3): 243–260, doi: [10.1385/ir.31.3:243](https://doi.org/10.1385/ir.31.3:243), indexed in Pubmed: [15888915](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15888915/).
 15. Charakterystyka Produktu Leczniczego Ninlaro. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ninlaro-epar-product-information_pl.pdf (December 31, 2020).
 16. Ito S. Proteasome inhibitors for the treatment of multiple myeloma. *Cancers (Basel)*. 2020; 12(2): 265, doi: [10.3390/cancers12020265](https://doi.org/10.3390/cancers12020265), indexed in Pubmed: [31979059](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31979059/).
 17. Avet-Loiseau H, Bahlis NJ, Chng WJ, et al. Ixazomib significantly prolongs progression-free survival in high-risk relapsed/refractory myeloma patients. *Blood*. 2017; 130(24): 2610–2618, doi: [10.1182/blood-2017-06-791228](https://doi.org/10.1182/blood-2017-06-791228), indexed in Pubmed: [29054911](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29054911/).
 18. Giannopoulos K, Jamrozik K, Usnarska-Zubkiewicz L, et al. Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytozowego oraz innych dyskrazji plazmocytozowych na rok 2018/2019. *Acta Haematol Pol*. 2018; 49(4): 157–206, doi: [10.2478/ahp-2018-0024](https://doi.org/10.2478/ahp-2018-0024).
 19. Kumar SK, Callander NS, Hillengass J, et al. NCCN guidelines insights: multiple myeloma, version 1.2020. *J Natl Compr Canc Netw*. 2019; 17(10): 1154–1165, doi: [10.6004/jnccn.2019.0049](https://doi.org/10.6004/jnccn.2019.0049), indexed in Pubmed: [31590151](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31590151/).
 20. Hou J, Jin J, Xu Y, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study of ixazomib plus lenalidomide-dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma: China Continuation study. *J Hematol Oncol*. 2017; 10(1): 137, doi: [10.1186/s13045-017-0501-4](https://doi.org/10.1186/s13045-017-0501-4), indexed in Pubmed: [28683766](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28683766/).
 21. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. ASPIRE Investigators. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2015; 372(2): 142–152, doi: [10.1056/NEJMoa1411321](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1411321), indexed in Pubmed: [25482145](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25482145/).
 22. Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, et al. ENDEAVOR Investigators. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol*. 2016; 17(1): 27–38, doi: [10.1016/S1470-2045\(15\)00464-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00464-7), indexed in Pubmed: [26671818](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26671818/).
 23. Giannopoulos K, Jędrzejczak W, Jamrozik K, et al. Iksazomib u chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytozowym. *Acta Haematol Pol*. 2017; 48(3): 160–164, doi: [10.1016/j.achaem.2017.07.002](https://doi.org/10.1016/j.achaem.2017.07.002).
 24. Morgan GJ, Walker BA, Davies FE. The genetic architecture of multiple myeloma. *Nat Rev Cancer*. 2012; 12(5): 335–348, doi: [10.1038/nrc3257](https://doi.org/10.1038/nrc3257), indexed in Pubmed: [22495321](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22495321/).
 25. Tzogani K, Florez B, Markey G, et al. European Medicines Agency review of ixazomib (Ninlaro) for the treatment of adult patients with multiple myeloma who have received at least one prior therapy. *ESMO Open*. 2019; 4(5): e000570, doi: [10.1136/esmo-open-2019-000570](https://doi.org/10.1136/esmo-open-2019-000570), indexed in Pubmed: [31555488](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31555488/).

Nowotwór z blastycznych plazmocytydnych komórek dendrytycznych (BPDCN) — wyzwanie diagnostyczne i terapeutyczne

Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm (BPDCN) — diagnostic and therapeutic challenge

Jarosław Wajs^{1*}, Małgorzata Lewandowska^{2*}, Przemysław Kluge³,
Lucyna Drażek³, Dorota Jesionek-Kupnicka⁴

¹Oddział Hematologii, Mazowiecki Szpital Onkologiczny w Wieliszewie

²Zakład Patomorfologii i Cytopatologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

³Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej, Mazowiecki Szpital Onkologiczny w Wieliszewie

⁴Zakład Patologii, Katedra Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

*Równorzędne pierwsze autorstwo

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Wajs J, Lewandowska M, Kluge P et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm (BPDCN) — diagnostic and therapeutic challenge. *Hematol Clin Pract.* 2021; 12. DOI: 10.5603/HCP.2021.0003.

Należy cytować wersję pierwotną.

Streszczenie

Nowotwór z blastycznych plazmocytydnych komórek dendrytycznych (BPDCN) jest rzadkim i agresywnym nowotworem hematologicznym. Choroba zwykle zajmuje skórę, szpik kostny, krew obwodową oraz — rzadziej — węzły chłonne. Rzeczywista częstość występowania BPDCN nie jest obecnie znana. Prezentowane w literaturze dane dotyczą najczęściej pojedynczych przypadków lub niedużych grup chorych, rzadko są to badania wielośrodkowe. Rozpoznanie BPDCN opiera się na badaniu histopatologicznym oraz barwieniach immunohistochemicznych. Różnorodność obrazu klinicznego oraz immunofenotypu BPDCN w znacznym stopniu utrudnia postawienie właściwej diagnozy i może prowadzić do pomyłek diagnostycznych. Dotychczas nie ustalono optymalnego sposobu leczenia chorych z tym nowotworem. Odpowiedzi na różne schematy chemioterapii są krótkotrwałe. W piśmiennictwie z ostatnich lat pojawiają się doniesienia dowodzące, że wykonanie alloprzeszczepu szpiku kostnego lub zastosowanie terapii celowanej mogą poprawić efekty leczenia w tej grupie chorych. W niniejszej pracy przedstawiono przypadek 75-letniego mężczyzny z BPDCN. Zwrócono uwagę na trudności diagnostyczne u pacjentów z BPDCN oraz omówiono różnicowanie tej rzadkiej jednostki z innymi nowotworami hematologicznymi. Podkreślono potrzebę stworzenia krajowego rejestru chorych z BPDCN, co mogłoby się przyczynić do poszerzenia wiedzy na temat tego nowotworu oraz do opracowania skutecznego, standardowego postępowania terapeutycznego.

Słowa kluczowe: plazmocytydne komórki dendrytyczne, chemioterapia, immunohistochemia

Hematologia — Edukacja 2021; 1, 1: 36–41

Adres do korespondencji: Małgorzata Lewandowska, Zakład Patomorfologii i Cytopatologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ul. Żeromskiego 113, 90–549 Łódź, e-mail: gosia.lek@wp.pl

Abstract

Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm (BPDCN) is a rare and aggressive haematological malignancy. The disease usually affects the skin, bone marrow, peripheral blood and less commonly lymph nodes. The actual incidence of BPDCN is currently unknown. The data presented in the literature most often relate to one cases or small groups of patients, rarely they are multicentre studies. Diagnosis of BPDCN is based on histopathological examination and immunohistochemical stains. The diversity of the clinical manifestations and the BPDCN immunophenotype is the cause of significant difficulties in making a diagnosis and can lead to diagnostic errors. The optimal treatment for patients with this cancer has not yet been established. Responses to various chemotherapy regimens are unsatisfactory. Recent literature has reported that bone marrow allograft or targeted therapy may improve treatment outcomes in this group of patients. The paper presents the case of a 75-year-old man with BPDCN diagnosis. Attention was paid to diagnostic difficulties in patients with BPDCN and the differentiation of this rare disease with other hematological malignancies was discussed. The need for a national register of BPDCN patients has been highlighted. This could contribute to expanding knowledge about this cancer and to the development of effective, standard therapeutic treatment.

Key words: plasmacytoid dendritic cells, chemotherapy, immunohistochemistry

Hematologia — Edukacja 2021; 1, 1: 36–41

Wprowadzenie

Nowotwór z blastycznych plazmocytydnych komórek dendrytycznych (BPDCN, *blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm*) jest rzadkim, agresywnym nowotworem wywodzącym się z prekursorów plazmocytydnych komórek dendrytycznych (PDC, *plasmacytoid dendritic cells*) [1]. Nazewnictwo BPDCN ewoluowało przez lata, od pierwszego opisu tej choroby w 1994 roku którego dokonali Adachi i wsp. [2]. W skorygowanej klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) z roku 2017 wyodrębniono BPDCN jako osobny nowotwór mieloidalny [3].

Nowotwór z blastycznych plazmocytydnych komórek dendrytycznych dotyczy głównie osób w starszym wieku, z przewagą płci męskiej i szczytem zachorowalności w 6.–7. dekadzie życia. Nie zaobserwowano predylekcji rasowych ani etnicznych [4–7]. Patogeneza BPDCN nie jest znana. Choroba zwykle zajmuje skórę, szpik kostny, krew obwodową i — rzadziej — węzły chłonne. Do rzadko opisywanych lokalizacji BPDCN należą: ośrodkowy układ nerwowy, migdałki, wątroba, śledziona, płuca, jądro, jama ustna [5, 8–10]. W morfologii krwi obwodowej obserwuje się występowanie łagodnych lub umiarkowanych cytopenii, natomiast objawy ogólnoustrojowe są rzadkie. BPDCN charakteryzuje się agresywnym przebiegiem i złym rokowaniem. Mediana czasu przeżycia całkowitego nie przekracza 2 lat [4, 9].

Rozpoznanie BPDCN, w zależności od pierwotnej prezentacji klinicznej, opiera się na badaniu histopatologicznym i barwieniach immunohistochemicznych (IHC, *immunohistochemistry*) wycinków tkankowych zajętych narządów, zwykle skóry i/lub szpiku kostnego, oraz cytometrii przepływową (FCM, *flow cytometry*) materiału uzyskanego z aspiratu szpiku i/lub krwi obwodowej [11].

W niniejszej pracy przedstawiono przypadek pacjenta z BPDCN oraz dokonano przeglądu piśmiennictwa dotyczącego tej rzadkiej choroby.

Opis przypadku

Mężczyzna w wieku 75 lat został przyjęty do Mazowieckiego Szpitala Onkologicznego (MSO) w Wieliszewie z podejrzeniem chłoniaka skóry. Przy przyjęciu stwierdzono obecność licznych brunatnych zmian naciekowo-guzkowych w obrębie skóry twarzy, tułowia i na kończynach dolnych (ryc. 1) oraz powiększenie obwodowych szyjnych, pachowych i pachwinowych węzłów chłonnych. Zmiany skórne według relacji pacjenta utrzymywały się od kilku miesięcy. Stan ogólny chorego był średni (ocena wg skali WHO) przede wszystkim ze względu na nasilone objawy ogólne: stany gorączkowe i wzmożoną potliwość. Wyniki badań obrazowych klatki piersiowej i jamy brzusznej były prawidłowe. W morfologii krwi obwodowej obecne były umiarkowana niedokrwistość (stężenie hemoglobiny [Hb] 10 g/dl) i małopłytkowość (liczba płytek krwi



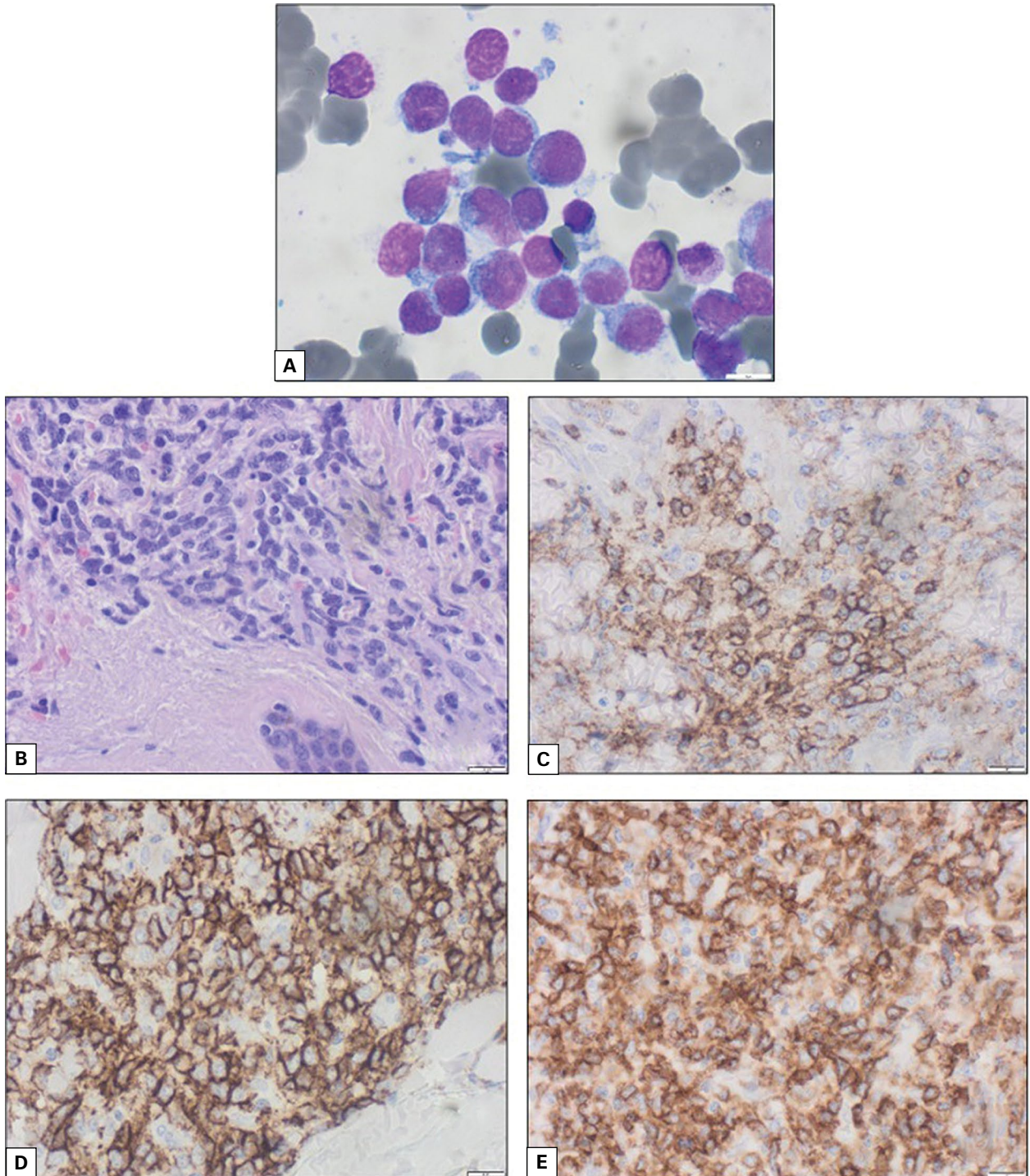
Rycina 1A–C. Liczne zmiany guzkowo-naciekowe na skórze kończyn i tułowia

[PLT, *platelets*] $72 \times 10^9/l$). Leukocytoza mieściła się w granicach normy (liczba białych krwinek [WBC, *white blood cells*] $7 \times 10^9/l$), ale w rozmazie mikroskopowym obecne były komórki blastyczne (3%). Rozpoznanie histopatologiczne ustalone w innym ośrodku miało charakter opisowy i nie pozwoliło na postawienie jednoznacznej diagnozy. Pobrany wycinek skórny został skonsultowany w Zakładzie Patomorfologii MSO, a następnie w Zakładzie Patomorfologii Synevo. Ostatecznie rozpoznano BPDCN — naciek skóry przez nowotwór prekursorowy z plazmocytoidnych komórek dendrytycznych o immunofenotypie: CD3–, CD4+/-, CD56+, CD123+, CD14–, CD163–, CD30–, CD34–, CD68–, CD8–, MPO–, PAX-5–, S100–, TDT–, Ki67 20–25% (ryc. 2). Ze względu na zmiany w morfologii krwi pobrano szpik kostny do badania cytologicznego, wykonano także immunofenotypowanie i badanie cytogenetyczne szpiku. W wybitnie bogatokomórkowym preparacie stwierdzono monomorficzny naciek z młodych, niezróżnicowanych komórek, stanowiący 80% komórek badanego aspiratu szpiku. Cytometria przepływowa szpiku kostnego ujawniła obecność dominującej klonalnej populacji komórek o fenotypie: CD4+, CD56+, HLA-DR+, CD117+, CD123+, CD3–, CD8–, CD16–, CD38–, CD138–, CD13–, CD33+/-, CD14–, CD15–, Cd11b–, MPO–, CD64–, CD34–. Tym samym potwierdzono nacieczenie szpiku przez nowotwór prekursorowy z blastycznych plazmocytoidnych komórek dendrytycznych. Badanie cytogenetyczne szpiku wykazało nieprawidłowy hiperdiploidalny kariotyp męski 50,XY,+7,+18,+21,+22(12)/46,XY. Pacjenta zakwalifikowano do protokołu leczenia zbliżonego do tego, jaki stosuje się w leczeniu ostrej białaczki szpikowej (AML, *acute myeloid leukemia*). Ze względu na zaawansowany wiek chorego i obciążenia internistyczne (przebyty zawał serca, napadowe migotanie przedsionków, przewlekła obturacyjna choroba płuc) ze schematu leczenia wyłączono antracyklinę. Pierwszy podany schemat leczenia

zawierał arabinozyd cytozyny w dawce 100 mg/d. dożylnie (*i.v.*, *intravenous*) przez 7 dni. Leczenie przebiegło pomyślnie, pacjent w stanie ogólnym dobrym został wypisany do domu. Po początkowej częściowej (> 50%) regresji zmian skórnych w kolejnych tygodniach doszło do powiększenia się obecnych i pojawienia się nowych zmian guzkowo-naciekowych na skórze kończyn i tułowia. Chory otrzymał drugi kurs leczenia, zawierający ponownie arabinozyd cytozyny w dawce całkowitej 100 mg/d. *i.v.* przez 7 dni oraz dodatkowo etopozyd w dawce całkowitej 100 mg/d. *i.v.* przez 3 dni. Terapia powikłana była pancytopenią i wstrząsem septycznym. Chory został hospitalizowany na oddziale hematologicznym szpitala rejonowego, gdzie zmarł pomimo intensywnego leczenia.

Omówienie

Rzeczywista częstość występowania BPDCN nie jest obecnie znana. Większość wcześniejszych doniesień opisuje pojedyncze przypadki lub nieduże grupy chorych [5, 6, 8, 12–14]. W ostatnich latach pojawiły się pojedyncze publikacje prezentujące liczniejsze grupy badanych chorych z tym nowotworem [4, 10, 15]. Najliczniejszą jak dotąd grupę 379 pacjentów z BPDCN opisali autorzy amerykańscy, którzy na podstawie analizowanych danych podają, że roczna zachorowalność na ten nowotwór w populacji Stanów Zjednoczonych wynosi 0,45/1 000 000 [15]. W Polsce opisano 17 pacjentów z BPDCN [12, 13]. Prezentowane w literaturze dane dotyczą najczęściej analizy materiału jednego ośrodka [5, 6, 8, 12–14] rzadziej są to badania wielośrodkowe [8, 14, 16] lub dane pochodzące z baz pacjentów nowotworowych (*Surveillance, Epidemiology, and End Results Program* [SEER], *National Cancer Database* [NCDB]) [15]. Baza danych chorych z BPDCN leczonych w polskich ośrodkach hematologicznych prowadzona jest w ramach Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek.



Rycina 2. Rozmaz aspiratu szpiku kostnego: **A.** Obecne liczne komórki blastyczne z wąskim rąbkiem cytoplazmy, niedojrzałą chromatyną i nieregularnym obrysem jądra komórkowego (barwienie Wrighta–Giemsy, powiększenie 1000 ×). **B–E.** Obraz histopatologiczny wycinka ze zmiany skórnej oraz wynik reakcji immunohistochemicznych. W barwieniu hematoksyliną i eozyną (powiększenie 400 ×) widoczny jest rozlany monomorficzny naciek ze średniej wielkości niedojrzałych komórek. Komórki nowotworu wykazują ekspresję antygenów CD4 (**C**), CD56 (**D**), CD123 (**E**)

W opisanym w niniejszej pracy przypadku głównym objawem choroby były zmiany skórne. Według większości doniesień zmiany skórne wy-

stępują u blisko 90% chorych z BPDCN [6, 8, 10, 12]. Niższy odsetek przypadków z zajęciem skóry, wynoszący 64%, obserwowali Martin-Martin

i wsp. [17]. Zdaniem autorów przyczyna tej różnicy związana jest z niedodiagnozowaniem przypadków z lokalizacją choroby inną niż skórna [17]. W dostępnym piśmiennictwie opisano jedynie nieliczne przypadki BPDCN przebiegające bez zajęcia skóry, zwykle z pierwotną prezentacją białaczkową [5, 18, 19].

Prezentowany przypadek oraz doświadczenia innych autorów dowodzą, że u pacjentów z BPDCN po początkowym okresie remisji szybko następuje wznowa choroby, co prowadzi do szybkiego pogorszenia się stanu chorego. Według danych z piśmiennictwa nawrót choroby manifestuje się między innymi naciekami nowotworowymi w skórze, w szpiku kostnym oraz nierzadko w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) [6, 8]. Zajęcie OUN obserwowano u około 10% pacjentów z BPDCN w momencie rozpoznania [8–10, 17] oraz u blisko 30% w przypadku nawrotu choroby [8, 9, 17]. Martin-Martin i wsp. [20] sugerują znacznie wyższy odsetek przypadków BPDCN z zajęciem OUN już w momencie rozpoznania. Według autorów cytowanego doniesienia w protokole postępowania u chorych z BPDCN powinno się uwzględnić badanie płynów mózgowo-rdzeniowych w momencie rozpoznania i profilaktyczną dokanałową chemioterapię [20].

Immunofenotypowanie komórek nowotworowych odgrywa ważną rolę w diagnozowaniu choroby. Dane z literatury podkreślają immunofenotypową heterogenność tego nowotworu. Komórki BPDCN charakteryzują się ekspresją CD4 i CD56 oraz markerów specyficznych dla komórek dendrytycznych (CD123, CD43, BDCA-2/CD303 i TCL1) [1]. Wynik barwień immunohistochemicznych u opisywanego pacjenta (CD4+, CD56+, CD123+) potwierdza te spostrzeżenia. Jednak w małym odsetku przypadków nie wykazano ekspresji CD56 [6, 16], co rodzi pytanie o przydatność tego markera w diagnostyce BPDCN. Autorzy są zgodni, że brak ekspresji CD56 nie powinien wykluczać rozpoznania tego nowotworu [1]. Ponadto obecny w większości przypadków dodatni odczyn dla CD4 oraz CD123 nie jest specyficzny dla rozpoznania BPDCN [6]. Obecnie prowadzone są badania poszukujące nowych wysoce specyficznych markerów immunohistochemicznych dla BPDCN [21, 22].

Różnorodność immunofenotypowa BPDCN w znacznym stopniu utrudnia postawienie właściwej diagnozy i prowadzi do pomyłek diagnostycznych. Profil immunohistochemiczny BPDCN może naśladować ten obserwowany w skórnej lokalizacji AML. Ekspresja CD4 oraz innych antygenów linii T na komórkach BPDCN wymaga różnicowania z białaczką/chłoniakiem limfoblastycznym z komórek

T (T-ALL/LBL, *T-cell acute lymphoblastic leukemia/lymphoblastic lymphoma*). Wyzwanie diagnostyczne stanowi również różnicowanie BPDCN z pozawęzłowym chłoniakiem z komórek NK/T typu nosowego (ENKTCL, *extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type*) [1].

Dotychczas nie ustalono optymalnego sposobu leczenia chorych na BPDCN. Nowotwór ten jest rzadko rozpoznawany, a odpowiedzi na różne formy leczenia — krótkotrwałe. Początkowo chętnie sięgano po schematy leczenia chemioterapeutycznego stosowane w ostrej białaczce limfoblastycznej i chłoniakach nieziarnicznych. Jednak w ostatnich latach częściej wykorzystywane są terapie zarezerwowane dla AML [23]. Ze względu na agresywny przebieg kliniczny oraz mieloidalne pochodzenie nowotworu prezentowany pacjent został zakwalifikowany do leczenia schematem chemioterapii używanym w leczeniu AML, dostosowanym do wieku chorego i towarzyszących obciążeń internistycznych. Według części autorów optymalną formą postępowania wydaje się wdrożenie intensywnej chemioterapii indukującej i po uzyskaniu remisji choroby wykonanie allotransplantacji komórek krwiotwórczych [13, 24].

Pacjenci w starszym wieku, w złym stanie ogólnym, którzy nie kwalifikują się do transplantacji, powinni otrzymywać leczenie objawowe albo łagodne formy chemioterapii. W tej grupie chorych stosowano chemioterapię według schematu COP (cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon) i ewentualnie uzupełniającą radioterapię na ograniczone zmiany skórne. Można rozważyć także leczenie jednolekowe z użyciem hydroksymocznika, merkaptopuryny, etopozydu albo prednizonu. Według danych z piśmiennictwa takie postępowanie pozwoliło uzyskać pozytywne odpowiedzi u większości chorych, ale mediana całkowitego przeżycia była krótka i wynosiła 9 miesięcy. Pozytywną odpowiedź definiowano jako: odsetek blastów w szpiku poniżej 5%, prawidłową zawartość neutrofilii oraz płytek we krwi, obecność zmian resztkowych w skórze, ustąpienie limfadenopatii i splenomegalii [23]. W ostatnich latach ukazały się prace na temat skuteczności azacytydyny w leczeniu BPDCN [25, 26].

Wydaje się, że możliwości chemioterapii konwencjonalnej w leczeniu BPDCN są ograniczone, dlatego poszukuje się skutecznych terapii celowanych. W grudniu 2018 roku amerykańska Agencja Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) zarejestrowała w leczeniu chorych z BPDCN lek o nazwie Elzonris® (tagraxofusp-erps), będący rekombinowaną interleukiną 3 połączoną z białkiem toksyny błoniczej. Wiąże się on z receptorem α IL-3 (CD123) eksponowanym

w nadmiarze przez komórki BPDCN. Wyniki prospektywnego badania dowodzą, że terapia celowana anty-CD123 może znacząco poprawić efekty leczenia w tej grupie chorych [27]. Optymalne postępowanie terapeutyczne u pacjentów z BPDCN nadal pozostaje wyzwaniem.

Podsumowanie

Nowotwór z blastycznych plazmocytoïdnych komórek dendrytycznych to rzadki nowotwór hematologiczny o złym rokowaniu, którego rozpoznanie jest trudne ze względu na niejednorodność kliniczną i fenotypową.

Obecna w większości przypadków BPDCN ekspresja antygenów CD123+, CD56+, CD4+ nie jest specyficzna dla tego nowotworu, co przemawia za potrzebą poszukiwania nowych markerów diagnostycznych.

Piśmiennictwo

- Shi Y, Wang E. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: a clinicopathologic review. *Arch Pathol Lab Med.* 2014; 138(4): 564–569, doi: [10.5858/arpa.2013-0101-RS](https://doi.org/10.5858/arpa.2013-0101-RS), indexed in Pubmed: [24678689](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24678689/).
- Adachi M, Maeda K, Takekawa M, et al. High expression of CD56 (N-CAM) in a patient with cutaneous CD4-positive lymphoma. *Am J Hematol.* 1994; 47(4): 278–282, doi: [10.1002/ajh.2830470406](https://doi.org/10.1002/ajh.2830470406), indexed in Pubmed: [7526680](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7526680/).
- Swerdlow SH, Campo E, Harris NL. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th ed. International Agency for Research on Cancer, Lyon 2017.
- Julia F, Petrella T, Beylot-Barry M, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: clinical features in 90 patients. *Br J Dermatol.* 2013; 169(3): 579–586, doi: [10.1111/bjd.12412](https://doi.org/10.1111/bjd.12412), indexed in Pubmed: [23646868](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23646868/).
- Deng W, Yang M, Kuang F, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm in children: a review of two cases. *Mol Clin Oncol.* 2017; 7(4): 709–715, doi: [10.3892/mco.2017.1370](https://doi.org/10.3892/mco.2017.1370), indexed in Pubmed: [28856005](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28856005/).
- Jegalian AG, Buxbaum NP, Facchetti F, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm in children: diagnostic features and clinical implications. *Haematologica.* 2010; 95(11): 1873–1879, doi: [10.3324/haematol.2010.026179](https://doi.org/10.3324/haematol.2010.026179), indexed in Pubmed: [20663945](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20663945/).
- Nomburg J, Bullman S, Chung SS, et al. Comprehensive metagenomic analysis of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. *Blood Adv.* 2020; 4(6): 1006–1011, doi: [10.1182/bloodadvances.2019001260](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019001260), indexed in Pubmed: [32182365](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32182365/).
- Feuillard J, Jacob MC, Valensi F, et al. Clinical and biologic features of CD4(+)CD56(+) malignancies. *Blood.* 2002; 99(5): 1556–1563, doi: [10.1182/blood.v99.5.1556](https://doi.org/10.1182/blood.v99.5.1556), indexed in Pubmed: [11861268](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11861268/).
- Pagano L, Valentini CG, Pulsoni A, et al. GIMEMA-ALWP (Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto, Acute Leukemia Working Party). Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm with leukemic presentation: an Italian multicenter study. *Haematologica.* 2013; 98(2): 239–246, doi: [10.3324/haematol.2012.072645](https://doi.org/10.3324/haematol.2012.072645), indexed in Pubmed: [23065521](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23065521/).
- Garnache-Ottou F, Vidal C, Biichlé S, et al. How should we diagnose and treat blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm patients? *Blood Adv.* 2019; 3(24): 4238–4251, doi: [10.1182/blood-advances.2019000647](https://doi.org/10.1182/blood-advances.2019000647), indexed in Pubmed: [31869411](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31869411/).
- Sapienza MR, Pileri A, Derenzini E, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: state of the art and prospects. *Cancers (Basel).* 2019; 11(5), doi: [10.3390/cancers11050595](https://doi.org/10.3390/cancers11050595), indexed in Pubmed: [31035408](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31035408/).
- Targoński Ł, Kwapisz D, Rymkiewicz G, et al. Nowotwór z blastycznych plazmocytoïdnych komórek dendrytycznych (BPDCN)—obraz kliniczny, diagnostyka i leczenie w doświadczeniu jednego ośrodka. *Onkol Prak Klin.* 2013; 9(6): 230–238.
- Owczarczyk-Saczonek A, Sokolowska-Wojdyło M, Olszewska B, et al. Clinicopathologic retrospective analysis of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasms. *Postepy Dermatol Alergol.* 2018; 35(2): 128–138, doi: [10.5114/ada.2017.72269](https://doi.org/10.5114/ada.2017.72269), indexed in Pubmed: [29760611](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29760611/).
- Idrees A, Zhang X, Setoodeh R, et al. Clinical features and outcomes of 24 cases of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm—single institutional experience. *Blood.* 2015; 126(23): 3755–3755, doi: [10.1182/blood.v126.23.3755.3755](https://doi.org/10.1182/blood.v126.23.3755.3755).
- Alsidawi S, Westin G, Al-Kali A, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. a population-based analysis from the SEER and NCDB databases. *Blood.* 2016; 128(22): 4789–4789, doi: [10.1182/blood.v128.22.4789.4789](https://doi.org/10.1182/blood.v128.22.4789.4789).
- Julia F, Dalle S, Duru G, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasms: clinico-immunohistochemical correlations in a series of 91 patients. *Am J Surg Pathol.* 2014; 38(5): 673–680, doi: [10.1097/PAS.000000000000156](https://doi.org/10.1097/PAS.000000000000156), indexed in Pubmed: [24441662](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24441662/).
- Martin-Martín L, López A, Vidrales B, et al. Classification and clinical behavior of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasms according to their maturation-associated immunophenotypic profile. *Oncotarget.* 2015; 6(22): 19204–19216, doi: [10.18632/oncotarget.4146](https://doi.org/10.18632/oncotarget.4146), indexed in Pubmed: [26056082](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26056082/).
- Rauh MJ, Rahman F, Good D, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm with leukemic presentation, lacking cutaneous involvement: Case series and literature review. *Leuk Res.* 2012; 36(1): 81–86, doi: [10.1016/j.leukres.2011.07.033](https://doi.org/10.1016/j.leukres.2011.07.033), indexed in Pubmed: [21890199](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21890199/).
- Herling M, Jones D. CD4+/CD56+ hematodermic tumor: the features of an evolving entity and its relationship to dendritic cells. *Am J Clin Pathol.* 2007; 127(5): 687–700, doi: [10.1309/FY6PK436NBK0RYD4](https://doi.org/10.1309/FY6PK436NBK0RYD4), indexed in Pubmed: [17439829](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17439829/).
- Martin-Martín L, Almeida J, Pomares H, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm frequently shows occult central nervous system involvement at diagnosis and benefits from intrathecal therapy. *Oncotarget.* 2016; 7(9): 10174–10181, doi: [10.18632/oncotarget.7101](https://doi.org/10.18632/oncotarget.7101), indexed in Pubmed: [26840087](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26840087/).
- Marafioti T, Paterson JC, Ballabio E, et al. Novel markers of normal and neoplastic human plasmacytoid dendritic cells. *Blood.* 2008; 111(7): 3778–3792, doi: [10.1182/blood-2007-10-117531](https://doi.org/10.1182/blood-2007-10-117531), indexed in Pubmed: [18218851](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18218851/).
- Sukswai N, Aung PP, Yin CC, et al. Dual expression of TCF4 and CD123 is highly sensitive and specific for blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. *Am J Surg Pathol.* 2019; 43(10): 1429–1437, doi: [10.1097/PAS.0000000000001316](https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000001316), indexed in Pubmed: [31261288](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31261288/).
- Sullivan JM, Rizzieri DA. Treatment of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2016; 2016(1): 16–23, doi: [10.1182/asheducation-2016.1.16](https://doi.org/10.1182/asheducation-2016.1.16), indexed in Pubmed: [27913457](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27913457/).
- Roos-Weil D, Dietrich S, Boumendil A, et al. European Group for Blood and Marrow Transplantation Lymphoma, Pediatric Diseases, and Acute Leukemia Working Parties. Stem cell transplantation can provide durable disease control in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: a retrospective study from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood.* 2013; 121(3): 440–446, doi: [10.1182/blood-2012-08-448613](https://doi.org/10.1182/blood-2012-08-448613), indexed in Pubmed: [23203822](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23203822/).
- Laribi K, Denizon N, Ghnaya H, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: the first report of two cases treated by 5-azacytidine. *Eur J Haematol.* 2014; 93(1): 81–85, doi: [10.1111/fej.12294](https://doi.org/10.1111/fej.12294), indexed in Pubmed: [24571716](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24571716/).
- Khwaja R, Daly A, Wong M, et al. Azacitidine in the treatment of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: a report of 3 cases. *Leuk Lymphoma.* 2016; 57(11): 2720–2722, doi: [10.3109/10428194.2016.1160084](https://doi.org/10.3109/10428194.2016.1160084), indexed in Pubmed: [26984056](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26984056/).
- Jen EY, Gao X, Li L, et al. FDA Approval Summary: Tagraxofusp-perzs For Treatment of Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm. *Clin Cancer Res.* 2020; 26(3): 532–536, doi: [10.1158/1078-0432.CCR-19-2329](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-19-2329), indexed in Pubmed: [31548341](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31548341/).

Przypadek pacjenta z przewlekłą białaczką limfocytową z licznymi powikłaniami po wcześniejszych liniach leczenia i wieloma powikłaniami obecnie w trakcie terapii wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem

A patient with chronic lymphocytic leukemia treated with multiple treatment regimens and multiple complications, currently undergoing therapy with venetoclax in combination with rituximab

Ryszard Wichary, Grzegorz Helbig

Katedra i Klinika Hematologii, Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny im. Andrzeja Mielęckiego,
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Streszczenie

U 67-letniego pacjenta z przewlekłą białaczką limfocytową po 15 latach od rozpoznania wystąpiła kolejna progresja choroby po 10. linii leczenia. Wcześniej pacjent otrzymywał chemioterapię, immunoterapię oraz leczenie celowane ibrutinibem. Pacjent był obciążony udarem krwotocznym oraz wymagał w przeszłości żywienia przez gastrostomię. Z powodu kolejnej progresji choroby i stwierdzenia delecji w obrębie chromosomu 17 pacjent został zakwalifikowany do leczenia rytuksymabem i wenetoklaksem, który następnie stosowano w monoterapii. Leczenie to poprawiło stan kliniczny pacjenta, prowadząc do całkowitej remisji. Nie obserwowano poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, jednak w trakcie terapii pacjent przeżył zakażenie wirusem SARS-CoV-2. Przebieg zakażenia był umiarkowany, a pacjent nie wymagał hospitalizacji; na czas zakażenia przerwano jednak terapię wenetoklaksem. Podsumowując, wenetoklaks jest skutecznym lekiem w nawracającej lub odpornej przewlekłej białaczce limfocytowej również u pacjentów leczonych wcześniej innymi lekami celowanymi.

Słowa kluczowe: przewlekła białaczka limfocytowa, monoterapia wenetoklaksem, zakażenie COVID-19, transformacja Richtera

Hematologia — Edukacja 2021; 1, 1: 42–46

Abstract

A 67-year-old patient with chronic lymphocytic leukemia diagnosed 15 years before had another disease progression after 10 lines of treatment. The patient had already received chemotherapy, immunotherapy, and targeted therapy with ibrutinib. His comorbidities included hemorrhagic stroke and previous gastrostomy placement. Because of another progression and detection of a new deletion in chromosome 17, the patient was qualified for treatment with rituximab and venetoclax, which was subsequently used in monotherapy. The treatment improved the patient's clinical status markedly, with complete remission. There were no serious treatment-specific complications, but the patient underwent a SARS-CoV-2 infection. The course of the infection was moderate, with no

need for hospitalization. However, we discontinued venetoclax during the infection. In conclusion, venetoclax seems to be effective in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia, including those who had already received other targeted treatments.

Key words: chronic lymphatic leukemia, venetoclax monotherapy, COVID-19 infection, Richter syndrome

Hematologia — Edukacja 2021; 1, 1: 42–46

Wprowadzenie

Przewlekła białaczka limfocytowa (CLL, *chronic lymphatic leukemia*) jest najczęstszym nowotworem hematologicznym u osób dorosłych w krajach zachodnich: w Stanach Zjednoczonych stwierdza się rocznie około 15 000 nowych zachorowań i 4500 zgonów [1]. Mediana okresu przeżycia pacjentów z CLL wynosi około 10 lat, ale przebieg choroby jest zróżnicowany: niektórzy pacjenci nigdy nie wymagają leczenia, natomiast u innych leczenie nie jest w stanie kontrolować choroby, która może nawracać wielokrotnie w ciągu wieloletniego okresu leczenia [2].

Chemioimmunoterapia wykorzystująca przeciwciała anti-CD20 jest obecnie standardowym leczeniem CLL, które charakteryzuje się wysoką skutecznością [3]. Jednak u większości pacjentów choroba przebiega z kolejnymi epizodami nawrotów, które wymagają zmiany leczenia [4, 5]. Nawrotowa CLL charakteryzuje się mniejszym wskaźnikiem odpowiedzi na leczenie, ponieważ często ma niekorzystne rokowniczo cechy, takie jak na przykład delecja 17p czy mutacja *TP53* [6]. Leczenie nawrotowej CLL poprawiło się znacznie dzięki wprowadzeniu leków celowanych, które zakłócają szlaki sygnałowe receptorów B komórek białaczkowych lub wywołują apoptozę komórek nowotworowych. Do leków tych należą między innymi ibrutynib (inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona), idelalizyb (inhibitor 3-kinazy fosfoinozytozowej) oraz wenetoklaks (inhibitor białka Bcl-2). Odpowiedź na leczenie idelalizybem, ibrutynibem lub wenetoklaksem występuje u ponad 2/3 pacjentów z nawracającą CLL [7]. Ponadto leki te mogą mieć wyższą skuteczność podczas stosowania z przeciwciałami anti-CD20. Uzyskano między innymi obiecujące wyniki w badaniu MURANO, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo wenetoklaksu w połączeniu z rytuksymabem u pacjentów z nawrotową lub oporną CLL: po 4 latach odsetek ogólnego przeżycia wyniósł prawie 60% [8].

W niniejszym artykule opisano pacjenta z kilkunastoletnim wywiadem CLL, który miał kolejną progresję choroby po zastosowaniu 10. linii leczenia, w tym terapii ibrutynibem. Terapia

wenetoklaksem i rytuksymabem pozwoliła uzyskać zadowalającą odpowiedź kliniczną, pomimo wystąpienia zakażenia wirusem SARS-CoV-2 w trakcie leczenia.

Opis przypadku

U 67-letniego pacjenta z CLL, po 15 latach od rozpoznania, wystąpiła kolejna progresja choroby po 10. linii leczenia (przebieg leczenia w tab. 1). Przy rozpoznaniu CLL w 2004 roku występowały objawy grupy B, limfadenopatia obwodowa do 3 cm, bez organomegalii (IIIB wg Rai). W badaniach dodatkowych stwierdzono umiarkowaną leukocytozę (WBC 17 G/l) oraz obecność CD38 i ZAP70, bez delecji 17p lub mutacji *TP53*. Po pierwszej linii leczenia chemioterapią FC uzyskano całkowitą remisję, która utrzymywała się do września 2009 roku. Podano wówczas jednorazowo ofatumumab, ale leczenie przerwano z uwagi na toksyczność wątrobową. Kolejne leczenie chemioimmunoterapią FCR+L, chemioterapią CHOP i chemioimmunoterapią RB nie pozwoliły uzyskać zadowalającej kontroli choroby. W szczególności utrzymywał się pakiet powiększonych węzłów chłonnych we wnęce wątroby. Z powodu niewystarczającej odpowiedzi na leczenie stosowano leczenie podtrzymujące rytuksymabem (do marca 2014 r.) oraz radioterapię miejscową jamy brzusznej (maj–czerwiec 2014 r.). Kolejna chemioimmunoterapia RB została przerwana w październiku 2014 roku z powodu ciężkiego zakażenia; osiągnięto wówczas częściową remisję. W marcu 2015 roku wystąpiła progresja węzłowa we wnęce wątroby oraz nastąpił znaczny wzrost leukocytozy z chorobą białaczkową (WBC 50 G/l). Pacjenta zakwalifikowano do leczenia ibrutynibem, które kontynuowano do lipca 2019 roku. Wówczas wystąpiła masywna progresja węzłowa obwodowa i brzuszna ze zwężeniem wpustu żołądka i koniecznością żywienia przez gastrostomię. W badaniu histopatologicznym węzła chłonnego szyjnego wykazano transformację Richtera [chłoniak rozlany z dużych komórek B spoza ośrodków rozmnażania (DLBCL *non-GCB, diffuse large B-cell lymphoma non-germinal center B-cell*)].

Tabela 1. Przebieg leczenia u pacjenta z przewlekłą białaczką limfocytową przed zastosowaniem terapii rytuksymabem i wenetoklaksem

Linia leczenia	Okres	Leczenie	Przebieg leczenia
1	2004–09.2009	6 cykli chemioterapii FC	Progresja choroby (09.2009). Masywna limfadenopatia śródpiersia i brzuszna. Izolowana limfocytoza (14G/l)
2	10.2009	1 podanie ofatumumabu	Toksyczność wątrobowa stopnia 3 i gorączka
3	11.2009–01.2010	4 cykle co 4 tygodnie chemioimmunoterapii FCR+L (badanie kliniczne)	Zakończenie leczenia w 01.2010 Progresja choroby w czerwcu 2011 r. Limfadenopatia brzuszna (do 9 cm w okolicach wnęki wątroby)
4	06.2011	3 cykle chemioterapii CHOP	Stabilizacja choroby. Brak nawet częściowej remisji
5	09.2011–03.2014	4 cykle chemioimmunoterapii RB następnie leczenie podtrzymujące rytuksymabem	Częściowa remisja choroby (09.2012). Konieczna substytucja immunoglobulin. Leczenie podtrzymujące rytuksymabem stosowano, ponieważ utrzymywał się pakiet węzłów we wnęce wątroby Progresja węzłowa i śledzionowa choroby (04.2014)
6	05–06.2014	Radioterapia jamy brzusznej	Częściowa remisja z utrzymującym się pakietem węzłów w okolicach wnęki wątroby Kolejna progresja węzłowa w jamie brzusznej (08.2014)
7	08.2014–03.2015	2 cykle chemioimmunoterapii RB	Ciężkie zakażenia w przebiegu pancytopenii. Pacjent wymagał hospitalizacji z szerokospektralną antybiotykoterapią; substytucją krwinek czerwonych, płytek krwi i immunoglobulin; oraz podawania czynnika wzrostu granulocytów. Ponieważ osiągnięto częściową remisji i obserwowano ciężkie powikłania, zaprzestano terapii RB (10.2014). Kontynuowano suplementację immunoglobulin Progresja węzłowa we wnęce wątroby oraz znaczny wzrost leukocytozy z chorobą białaczkową (50 G/l). Brak del(17p)[TP53] (03.2015)
8	03.2015–07.2019	Ibrutynib (420 mg/d)	Całkowita remisja. Suplementacja immunoglobulin Udar krwotoczny lewej półkuli mózgu z ustępującym niedowładem twarzowo-ramiennym, częściową afazją ruchową (powikłanie niezwiązane z leczeniem) Masywna progresja węzłowa obwodowa i brzuszna ze zwężeniem wpustu i koniecznością żywienia przez gastrostomię (07.2019). Badanie histopatologiczne węzła chłonnego szynego wykazało transformację Richtera — chłoniak DLBCL <i>non</i> -GCB (07.2019)
9	08.2019–11.2020	Leczenie paliatywne LP oraz 6 cykli chemioimmunoterapii R-CHOP	Całkowita remisja metaboliczna i morfologiczna chłoniaka w PET-CT. W badaniu szpiku kostnego MRD 1,5% (05.2020). Odstępiono od przeszczepienia autologicznych komórek macierzystych Nawrót postaci białaczkowej bez limfadenopatii w jamach ciała. Niewielka limfadenopatia szynna i pachowa, do 2 cm (11.2020)
10	11.2020–01.2021	2 cykle terapii R-Chl	Narastanie limfocytozy i limfadenopatii. Stwierdzenie del(17p)[TP53] (01.2021). Zakończenie leczenia i kwalifikacja do terapii wenetoklaksem i rytuksymabem (wcześniej pacjent nie spełniał kryteriów kwalifikacji do tego programu lekowego)

FC — fludarabina + cyklofosfamid; FCR+L — fludarabina + cyklofosfamid + rytuksymab + lumiliksymb; CHOP — cyklofosfamid + doksorubicyna + wintkrystyna + prednizon; RB — rytuksymab + bendamustyna; DLBCL *non*-GCB (*diffuse large B-cell lymphoma non-germinal center B-cell*) — chłoniak rozlany z komórek B nie z ośrodków rozmnażania; LP — chlorambucyl + prednizon; R-CHOP — rytuksymab w skojarzeniu z chemioterapią CHOP; MRD (*minimal residual disease*) — minimalna choroba resztkowa; R-Chl — rytuksymab + chlorambucyl

Zastosowano leczenie paliatywne LP oraz 6 cykli chemioimmunoterapii R-CHOP. Osiągnięto całkowitą remisję metaboliczną i morfologiczną chłoniaka w pozytonowej tomografii emisyjnej sprzężonej z tomografią komputerową (PET-CT, *positron emission tomography integrated with computed tomography*) natomiast w listopadzie 2020 roku wystąpił nawrót postaci białaczkowej bez limfadenopatii w jamach ciała. Pomimo leczenia

chemioimmunoterapią R-Chl obserwowano narastanie limfocytozy i limfadenopatii. Stwierdzono również delecję 17p (styczeń 2021 r.).

Z powodu progresji choroby oraz wystąpienia delecji 17p pacjent został zakwalifikowany do leczenia wenetoklaksem i rytuksymabem w ramach programu lekowego. Podczas okresu miareczkowania dawki wenetoklaksu nie obserwowano zespołu rozpadu guza. Już wtedy znacznie zmniejszyła

się limfadenopatia i limfocytoza. Po 2 dawkach rytuksymabu, którego podawanie rozpoczęto po okresie miareczkowania dawki u pacjenta, lekarz rodzinny rozpoznał u niego zakażenie wirusem SARS-CoV-2 o umiarkowanym przebiegu. Zastosowano izolację domową, leczenie objawowe i azytromycynę. Jednocześnie zakończono leczenie rytuksymabem i wstrzymano leczenie wenetoklaksem na okres 2 tygodni. Po 3 tygodniach od stwierdzenia zakażenia w kontrolnym teście PCR nie wykryto wirusa. Ponownie włączono do leczenia wenetoklaksem w monoterapii w dawce 200 mg/dobę (z uwagi na leukopenię), a po 2 tygodniach powrócono do dawki 400 mg/dobę. Pacjent dobrze toleruje tę dawkę i przy ostatniej wizycie w poradni w czerwcu 2021 roku stwierdzono prawidłowe wartości morfologii i ustąpienie limfadenopatii obwodowej. Uzyskano całkowitą remisję.

Dyskusja

Wenetoklaksem to inhibitor antyapoptotycznego białka Bcl-2, które ulega wysokiej ekspresji w komórkach CLL. Łącząc się z białkiem Bcl-2, wenetoklaksem wywołuje apoptozę komórek nowotworowych. Wenetoklaksem w monoterapii jest zarejestrowany w leczeniu CLL z obecnością delekcji 17p lub mutacji *TP53*, jeśli leczenie inhibitorem szlaku sygnałowego receptora komórek B jest nieodpowiednie lub się nie powiodło. Lek ten można również stosować w monoterapii w CLL bez wspomnianych zaburzeń genetycznych, jeśli nie zarówno chemioimmunoterapia, jak i leczenie inhibitorem szlaku sygnałowego receptora komórek B nie przyniosły poprawy.

Około 75% pacjentów z oporną CLL odpowiada na leczenie wenetoklaksem w monoterapii, w tym około 20% pacjentów osiąga całkowitą remisję [9]. W badaniu klinicznym wśród pacjentów z nawrotową CLL przeżycie bez progresji choroby po 2 latach leczenia wenetoklaksem i rytuksymabem było znacznie częstsze niż w grupie leczenia rytuksymabem i bendamustyną (~85% vs. ~35%) [10]. Ponadto wszyscy z 10 pacjentów z nawrotową CLL, którzy byli wcześniej leczeni ibrutynibem, odpowiedzieli na 2-letnią terapię wenetoklaksem i rytuksymabem (6 kursów) [8]. Najczęstsze działania niepożądane wenetoklaksem, niezależnie od stopnia ciężkości choroby, to biegunka (~40% pacjentów), neutropenia (~40%), nudności (~40%), niedokrwistość (~30%) i zakażenia dróg oddechowych (~19%) [11]. Wśród działań niepożądanych stopnia 3. lub 4. najczęściej spotykane są neutropenia (~40%), niedokrwistość (~20) i małopłytkowość

(~15%) — zaburzenia te można leczyć, podając czynniki wzrostu [11]. Ponadto, szczególnie w okresie miareczkowania dawki wenetoklaksem, należy pamiętać o ryzyku zespołu rozpadu guza (~3% pacjentów) [12]. Zauważono natomiast, że częstość działań niepożądanych wenetoklaksem nie jest istotnie większa u starszych pacjentów (> 75 lat), co było obserwowane w przypadku ibrutynibu [12]. Korzystny profil bezpieczeństwa u osób starszych jest szczególnie pożądany w leczeniu pacjentów z CLL, ponieważ jest to choroba głównie wieku starszego.

Leczenie wenetoklaksem w połączeniu z rytuksymabem okazało się skuteczne i bezpieczne u opisywanego pacjenta. Leczenie to było możliwe, ponieważ wcześniejsza transformacja do chłoniaka o wysokim stopniu złośliwości, o ciężkim przebiegu, ze zwężeniem wpustu żołądka, okazała się równie chemiowrażliwa jak chłoniak *de novo*. Przy kolejnej progresji białaczkowej możliwe było więc zastosowanie rytuksymabu z wenetoklaksem. Wdrożone leczenie spowodowało znaczną poprawę kliniczną oraz normalizację parametrów morfologii krwi. Jednakże w trakcie terapii pacjent przeżył zakażenie wirusem SARS-CoV-2. Szczególnie interesującą obserwacją u naszego pacjenta wydaje się jedynie umiarkowany przebieg tego zakażenia pomimo udokumentowanego wtórnego niedoboru odporności (pacjent mógł być leczony w warunkach domowych). Dostępne dane wskazują, że około 80% chorych z CLL i zakażeniem SARS-CoV-2 wymaga przyjęcia do szpitala, a około 1/4 tych pacjentów umiera [13].

Podsumowując, terapia wenetoklaksem i rytuksymabem może być skuteczna u pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie CLL, którzy otrzymali wcześniej liczne terapie, w tym leki celowane takie jak ibrutynib. Ponadto dostępne dane oraz przebieg leczenia u naszego pacjenta sugerują, że terapia ta ma korzystny profil bezpieczeństwa również u starszych pacjentów z licznymi obciążeniami.

Piśmiennictwo

1. Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2020 update on diagnosis, risk stratification and treatment. *Am J Hematol.* 2019; 94(11): 1266–1287, doi: [10.1002/ajh.25595](https://doi.org/10.1002/ajh.25595), indexed in Pubmed: [31364186](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31364186/).
2. Scarfò L, Ferreri AJM, Ghia P. Chronic lymphocytic leukaemia. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2016; 104: 169–182, doi: [10.1016/j.critrevonc.2016.06.003](https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2016.06.003), indexed in Pubmed: [27370174](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27370174/).
3. Yosifov DY, Wolf C, Stilgenbauer S, et al. From Biology to Therapy: The CLL Success Story. *Hemasphere.* 2019; 3(2): e175, doi: [10.1097/HS9.0000000000000175](https://doi.org/10.1097/HS9.0000000000000175), indexed in Pubmed: [31723816](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31723816/).

4. Nastoupil LJ, Flowers CR. Management of relapsed chronic lymphocytic leukemia: applying guidelines to practice. *Community Oncol.* 2012; 9(12): S85–S92, doi: [10.1016/j.cmonc.2012.09.019](https://doi.org/10.1016/j.cmonc.2012.09.019), indexed in Pubmed: [23316119](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23316119/).
5. Moreno C. Standard treatment approaches for relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia after frontline chemoimmunotherapy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2020; 2020(1): 33–40, doi: [10.1182/hematology.2020000086](https://doi.org/10.1182/hematology.2020000086), indexed in Pubmed: [33275679](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33275679/).
6. Brown JR. Relapsed CLL: sequencing, combinations, and novel agents. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2018; 2018(1): 248–255, doi: [10.1182/asheducation-2018.1.248](https://doi.org/10.1182/asheducation-2018.1.248), indexed in Pubmed: [30504318](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30504318/).
7. Cuneo A, Foà R. Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia: Chemoimmunotherapy, Treatment until Progression with Mechanism-Driven Agents or Finite-Duration Therapy? *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2019; 11(1): e2019024, doi: [10.4084/MJHID.2019.024](https://doi.org/10.4084/MJHID.2019.024), indexed in Pubmed: [30858962](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30858962/).
8. Kater AP, Wu JQ, Kipps T, et al. Venetoclax Plus Rituximab in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia: 4-Year Results and Evaluation of Impact of Genomic Complexity and Gene Mutations From the MURANO Phase III Study. *J Clin Oncol.* 2020; 38(34): 4042–4054, doi: [10.1200/JCO.20.00948](https://doi.org/10.1200/JCO.20.00948), indexed in Pubmed: [32986498](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32986498/).
9. Roberts AW, Davids MS, Pagel JM, et al. Targeting BCL2 with Venetoclax in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med.* 2016; 374(4): 311–322, doi: [10.1056/NEJMoa1513257](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1513257), indexed in Pubmed: [26639348](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26639348/).
10. Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, et al. Venetoclax-Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med.* 2018; 378(12): 1107–1120, doi: [10.1056/NEJMoa1713976](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1713976), indexed in Pubmed: [29562156](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29562156/).
11. Davids MS, Hallek M, Wierda W, et al. Comprehensive safety analysis of venetoclax monotherapy for patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. *Clin Cancer Res.* 2018; 24(18): 4371–4379, doi: [10.1158/1078-0432.CCR-17-3761](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-3761), indexed in Pubmed: [29895707](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29895707/).
12. Eyre TA, Roeker LE, Fox CP, et al. The efficacy and safety of venetoclax therapy in elderly patients with relapsed, refractory chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol.* 2020; 188(6): 918–923, doi: [10.1111/bjh.16271](https://doi.org/10.1111/bjh.16271), indexed in Pubmed: [31682002](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31682002/).
13. Scarfò L, Chatzikonstantinou T, Rigolin GM, et al. COVID-19 severity and mortality in patients with chronic lymphocytic leukemia: a joint study by ERIC, the European Research Initiative on CLL, and CLL Campus. *Leukemia.* 2020; 34(9): 2354–2363, doi: [10.1038/s41375-020-0959-x](https://doi.org/10.1038/s41375-020-0959-x), indexed in Pubmed: [32647324](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32647324/).

PYTANIA TESTOWE

Poniżej zamieszczono pytania testowe umożliwiające sprawdzenie wiedzy obejmujące zagadnienia, o których jest mowa w niniejszym numerze czasopisma.

Pytanie 1.

Do zmian cytogenetycznych, które u chorych na szpiczaka plazmocytozowego wiążą się z niekorzystnym rokowaniem, **nie należy**:

- A. del17p
- B. t(14;20)
- C. t(14;16)
- D. t(6;14)
- E. Prawdziwe są twierdzenia A) i C)

Pytanie 2.

U podłoża mechanizmu działania inhibitorów proteasomu leży blokowanie jego aktywności:

- A. Chymotrypsynopodobnej
- B. Trypsynopodobnej
- C. Serynopodobnej
- D. Walinopodobnej
- E. Lizynopodobnej

Pytanie 3.

Wskaż **nieprawdziwe** twierdzenie opisujące nowotwór z blastycznych plazmocytozoidnych komórek dendrytycznych (BPDCN, *blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm*):

- A. Charakteryzuje się agresywnym przebiegiem i złym rokowaniem
- B. Dotyczy głównie osób starszych, z przewagą płci męskiej i szczytem zachorowalności w 6.–7. dekadzie życia.
- C. Choroba zwykle zajmuje wątrobę, śledzionę i płuca
- D. Komórki BPDCN charakteryzują się ekspresją CD4 i CD56
- E. Dotychczas nie ustalono optymalnego sposobu leczenia chorych na BPDCN

Pytanie 4.

Jakie schematy leczenia są wykorzystywane u chorych na BPDCN?

- A. Schemat chemioterapii wykorzystywany w leczeniu ostrej białaczki szpikowej
- B. Chemioterapia według schemata COP (cyklofamid, winkrystyna, prednizon)
- C. Intensywna chemioterapia indukująca z wykonaniem po uzyskaniu remisji choroby allotransplantacji komórek krwiotwórczych
- D. Leczenie azacytydyną
- E. Wszystkie powyższe twierdzenia są prawdziwe

Pytanie 5.

Leczenie podtrzymujące rytuksymabem stosuje się u chorych: 1) na chłoniaka grudkowego, którzy uzyskali co najmniej remisję częściową (PR, *partial remission*) po leczeniu indukującym; 2) chłoniaka z komórek płaszczą po terapii wysokodawkowanej z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych; 3) chłoniaka rozlanego z dużych komórek B u chorych, którzy nie uzyskali CR po leczeniu indukującym; 4) CLL, którzy uzyskali co najmniej PR po leczeniu indukującym

- A. Prawdziwe są twierdzenia 1) i 3)
- B. Prawdziwe są twierdzenia 2)–4)
- C. Prawdziwe są twierdzenia 2) i 3)
- D. Prawdziwe są twierdzenia 1) i 2)
- E. Prawdziwe są twierdzenia 1)), 3) i 4)

Pytanie 6.

Wskaż prawdziwe twierdzenia na temat leków biorównoważnych: 1) są to postaci biorównoważne oryginalnych leków biologicznych, których ochrona patentowa wygasła; 2) koszt wytwarzania leków biorównoważnych jest nieznacznie niższy od kosztu wytwarzania leków oryginalnych; 3) lek biorównoważny to produkt biologiczny, który jest wysoce podobny do leku referencyjnego mimo istotnych różnic klinicznie nieaktywnych składników; 4) lek biorównoważny i lek referencyjny zawierają zasadniczo ten sam składnik czynny i wykazują taki sam profil bezpieczeństwa i skuteczności; 5) nie ma klinicznie istotnych różnic między produktem biorównoważnym a produktem referencyjnym pod względem bezpieczeństwa, czystości i mocy produktu

- A. Prawdziwe są twierdzenia 1) i 4)
- B. Prawdziwe są twierdzenia 2)–5)
- C. Prawdziwe są twierdzenia 1), 4) i 5)
- D. Prawdziwe są twierdzenia 2)–4)
- E. Prawdziwe są twierdzenia 1)–3)

Pytanie 7.

Która ze zmian cytogenetycznych, obserwowanych najczęściej w przewlekłej białaczce limfocytowej, ma największy wpływ na rokowanie i, co za tym idzie, na wybór sposobu leczenia w tej jednostce chorobowej?

- A. Trisomia 12
- B. Delecja 17p
- C. Delecja 13q14
- D. Translokacja t(11;14)
- E. Kariotyp złożony

Pytanie 8.

Najczęstszą formą przekształcenia przewlekłej białaczki limfocytowej w chorobę o wysokiej złośliwości jest:

- A. Przełom mieloblastyczny
- B. Przełom limfoblastyczny
- C. Transformacja Richtera w chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL, *diffuse large B-cell lymphoma*)
- D. Transformacja w chłoniaka Hodgkina
- E. Niedokrwistość autoimmunohemolityczna

Prawidłowe odpowiedzi:
1D, 2A, 3C, 4E, 5D, 6C, 7B, 8C



**Od ponad 25 lat aktywnie uczestniczymy
w rozwoju nauki i edukacji medycznej**



wydajemy ponad 1200
publikacji oraz broszur



wydajemy
ponad 40 czasopism



organizujemy ponad
180 konferencji rocznie



udostępniamy ponad
8000 godzin filmów edukacyjnych



prowadzimy ponad
40 serwisów internetowych

**Zapraszamy do zapoznania się z różnorodną ofertą produktów
proponowanych przez Via Medica już teraz!**

www.viamedica.pl

Znajdź nas na



VIRTUAL MEETING



Hematologia 2021

- **Przewlekła białaczka limfocytowa**
26 października 2021 roku
- **Przewlekłe choroby mieloproliferacyjne/CML**
2 listopada 2021 roku
- **Chłoniaki**
9 listopada 2021 roku
- **Transfuzjologia — wirusologia**
16 listopada 2021 roku
- **Hemostaza**
30 listopada 2021 roku
- **Ostre białaczki**
30 listopada 2021 roku
- **Choroby rzadkie**
7 grudnia 2021 roku
- **Szpiczak plazmocytowy**
7 grudnia 2021 roku

www.hematologia2021.viamedica.pl

ORGANIZATOR



PATRONAT

PTHiT

IHT

JOURNAL UNDER THE PATRONAGE OF THE INSTITUTE OF HAEMATOLOGY AND TRANSFUSION MEDICINE
Hematology
in Clinical Practice

CBT

KWARTALNIK INSTYTUTU HEMATOLOGII I TRANSFUZYJNOLOGII
Journal of Transfusion Medicine



21-0574.001.004

Virtual Meeting jest skierowany tylko do osób uprawnionych do wystawiania recept lub osób prowadzących obrót produktami leczniczymi — podstawa prawna: Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (t. j. Dz.U. z 2019 r. poz. 499).